Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität Rostock.

Beiträge zur Kenntnis

der

Ipecacuanha-Alkaloide.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

der

hohen Medizinischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

vorgelegt von

Carl Lowin

approbiertem Arzt aus Heeselicht.

Rostock

H. Winterberg's Buchdruckerei

1902.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock.

Referent: Prof. Dr. R. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha-Alkaloide.

I. Teil: Historisches.

A. Über die Chemie der Ipecacuanha-Alkaloide.

Nachdem Sertürner die weltbewegende Entdeckung gemacht hatte, dass aus dem Opium sich ein kristallinischer Stoff, das Morphin, als aktives Prinzip gewinnen lasse, zeigte Pelletier[1] im Jahre 1817, dass auch die medizinische Eigenschaft der Cephaëlis Ipecacuanha einem aktiven Prinzip derselben zukommt. Er benannte dieses »Brechsubstanz« (matière vomitive) der Ipecacuanha (von ἐμέω, erbrechen). Eine Vorschrift zur Darstellung desselben auf Pelletiers Angaben fussend, wurde bereits im Jahre darauf (1818) in die französische Pharmakopöe aufgenommen. Natürlich war dieses Emetin nicht viel anders als ein gereinigtes alkoholisches Extrakt. Später arbeitete Pelletier zusammen mit Magendie weiter an der Reinigung dieses Präparates. Dumas analysierte dieses gereinigte Präparat und schrieb ihm auf Grund

[1]) Annales de Chim. et de Phys. IV, 172 und Journ. de Pharm. [2], III 145; IV 322, 1817.

dieser Analyse die Formel $C_{15}H_{24}NO_4$ zu. Die Base wurde von ihm beschrieben als gelblich weisses Pulver, deren Färbung am Licht zunimmt, nicht zerfliessend, wenig löslich in kaltem Wasser, gut in Alkohol, unlöslich in Äther, Schmelzpunkt bei 50°, Reaktion deutlich alkalisch, nicht kristallisierbar, auch nicht in Form seiner Salze, oder wenigstens nur undeutlich. Weitere Methoden der Darstellung von Emetin wurden ausgearbeitet von Calloud, Merck, Reich und Leprat. Die nächste Elementaranalyse stammt von Reich[1] und führt zur Formel $C_{20}H_{30}N_2O_5$. Sie bezieht sich auf ein Emetin der brasilianischen Ipecacuanha. In Frankreich war damals lediglich die brasilianische Ipecacuanha üblich, welche den Handelsnamen Rio-Ipecacuanha führte und aus der Provinz Mato Grosso stammte. Der Kodex Med. von 1758 zählt drei Sorten der offizinellen Droge auf: Ipecacuanha fusca, cinerea und candidior. Die braune soll nach Pelletiers Angabe von Psychotria emetica stammen. Ausführliche Angaben hierüber existieren von Guibourt.[2]

Die allmählich schwierigere Beschaffung und der höhere Preis der Droge führt nach und nach zur Einführung einer andern, aber ebenfalls südamerikanischen, aus Neu-Granada stammenden Sorte, welche Carthagena-Ipecacuanha genannt wurde. Nach Guibourt[3]

---

[1]) Archiv de Pharm [2] 113, 193. 1863.

[2]) Guibourt, Histoire abrègé des Drogues Simples II. Aufl. I 298.

[3]) Guibourt, Histoire Naturelle des Drogues Simples III 82; 1850.

stammt sie von einer anderen, aber botanisch noch unbestimmten Spezies von Cephaëlis. 1869 richtete Lefort seine Aufmerksamkeit auf diese Droge, die nach seiner Meinung ebenso brauchbar war wie die brasilianische. Er stellte auch bereits eine vergleichende Bestimmung des wirksamen Prinzips beider an. Diese bestand darin, dass er den alkoholischen Auszug, nach Verdunstung des Alkohols und Verdünnung mit Wasser, mit Gerbsäure fällte. Auf Grund dieser Bestimmungsmethode fand er, dass die Ipecucuanha von Neu-Granada etwas weniger Alkaloid gab als die brasilianische, nämlich nur 1,34 % statt 1,44 %.[1] In einer zweiten Arbeit[2] setzt er seine Untersuchung fort, indem er das alkoholische Extrakt der Rinde nach Verdunstung des Alkohols mit Ätzkali und Chloroform behandelt. Dabei ging eine Base neben einer harzigen Masse in das Chloroform über. Diese beiden Stoffe wurden getrennt durch Behandeln mit sehr verdünnter Säure, die dem Chloroform die Base entzog. Setzte er jetzt der wässrigen Lösung des sauren Alkaloidsalzes grade genug Ammoniak zu, so fiel die Base aus; nach dem Trocknen wurde sie mit Äther gewaschen und dadurch vom Harz befreit. Die auf diese Weise gewonnene Substanz war gelblich und von bitterem Geschmack, schmolz bei 70°, war wenig in Wasser löslich, leicht in Alkohol und Chloroform, aber noch sehr wenig in Äther, nicht kristallisierbar. Die alkalische Lösung (in Ätzkali) absorbierte an der Luft begierig Sauerstoff; in Ammoniak

[1]) Journ. de Pharm. et de Chimie [4], IX, 167.
[2]) ebenda p. 241.

war die Base weniger leicht löslich. Beim Zusetzen von Kalk oder Magnesia färbte sie sich an der Luft rasch gelb. Jodkalium und Jodtinktur gaben in den Lösungen dieses Emetins Niederschläge, die in Wasser nur wenig löslich waren, Quecksilberchlorid und Quecksilberjodidjodkalium gaben weissen Niederschlag, welcher in Wasser unlöslich, aber löslich in Alkohol war. Der Platinchloridniederschlag war umgekehrt in Wasser löslich, aber nur sehr wenig löslich in Alkohol. Auch basisches Bleiacetat schlug die Base nieder. Lefort schreibt ihr die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_8$ zu.

Glénard[1] setzte die Untersuchung fort. Er behandelte die Droge mit Kalk und heissem Äther und erhielt eine farblose Substanz in ziemlich grosser Menge. Bei vorsichtiger Verdunstung erhielt er seine Base auch in Kristallen. Die Analyse der Kristalle führte zu der Formel $C_{15}H_{22}NO_2$. Zu dieser Formel stimmte auch die Analyse des salzsauren Salzes der Base, denn diese ergab die Zahlen $C_{15}H_{22}NO_2 . HCl$.

Weiter folgte eine Arbeit von Lefort und Wurtz.[2] Diese Autoren mischten eine wässrige Lösung des alkoholischen Ipecacuanha-Extraktes mit einer gesättigten Lösung von Kalisalpeter und erzielten dadurch einen Niederschlag. Derselbe wurde gewaschen, in heissem Alkohol gelöst, mit Kalk gemischt und nach Verdunstung des Alkohols der Rückstand mit Äther extrahiert. So

[1]) Glénard, »Recherches sur l'alcaloide de l'ipecacuanha«. Ann. de Chim. et de Phys. [5], VIII, 233.

[2]) Lefort und Wurtz, »Mémoire sur la Préparation et la Composition de l'Emétine«, Ann. de Chim et de Phys. [5], VIII, 277.

wurde eine sehr reine Base erhalten, deren Analyse nach drei übereinstimmenden Verbrennungsversuchen die Formel $C_{28} H_{40} N_2 O_5$ lieferte. Das salpetersaure Salz ergab die Formel $C_{28} H_{40} N_2 O_5, 2 NO_3 H$.

Sehr eingehend beschäftigt sich mit der Untersuchung der ältere Podwyssotzki.[1]

Es kam ihm darauf an sämtliche Gerbsäuren, sowie die beigemengten Farbstoffe der Ipecacuanha aus dem Emetin zu entfernen. Er führte die Gerbsäuren durch Behandlung mit Eisenchlorid in Verbindungen über, welche in Äther und Petroläther vollkommen unlöslich sind. Er bediente sich zur Gewinnung des reinen Emetins der folgenden Methode:

Er extrahiert das Ipecacuanhapulver mit Äther, um aus demselben das flüssige Öl und einen dicklichen, fetten oder wachsartigen Stoff und alle in Äther löslichen Farbstoffe zu entfernen und zwar solange, bis eine Probe des Auszuges beim Verdampfen auf einem Uhrglase weder einen Fettfleck noch einen gefärbten Fleck hinterlässt. Hierbei entdeckt er einen eigentümlichen Farbstoff, der mit Alkalien, namentlich Barythydrat, eine schöne purpurrote Verbindung bildet; er nennt diesen Farbstoff Erythrocephaëlin und behauptet, dass diejenigen Wurzeln, welche diesen Farbstoff enthalten die emetinreichsten seien. Nach Entfernung des Restes des Äthers aus dem Ipecacuanhapulver durch Verdunsten zieht er das Pulver bei mässiger Wärme mit 85° Weingeist aus, ohne Säurezusatz. Aus dem weingeistigen Auszuge, der noch durch die in Äther unlöslichen Farbstoffe der Ipecacuanha gefärbt ist und eine bedeutende Quantität Gerbsäure enthält, die durch Eisenoxydsalze grün gefärbt werden, entfernt man den Weingeist, indem man den Auszug durch Verdampfen oder Destillation zur Sirup-

[1]) Podwyssotzki, »Darstellung und Eigenschaften des reinen Emetins«, Pharm. Zeitschr. für Russland XIX. Jahrg. 1880 Nr. I, p. 1 ff.

konsistenz eindickt, so dass fast nichts vom Weingeiste nachbleibt. Zu dem erkalteten weingeistigen Auszuge setzt er in einer geringen Menge Wasser gelöstes Eisenchlorid im Verhältnis von 10—13% des Gewichtes der gebrauchten Ipecacuanha. Zu dem mit Eisenchlorid behandelten Auszuge wird kohlensaures Natron in Pulverform oder konzentrierter Lösung unter Umrühren und indem man beachtet, dass der Auszug so viel wie möglich dicklich bleibt, so lange zugesetzt, bis das Gemisch eine stark alkalische Reaction und eine Chokoladenfarbe zeigt. Die auf die angegebene Art mit Natron behandelte Mischung wird nach Zusatz einer mässigen Quantität Petroläthers in einen Kolben, dieser in ein Wasserbad gebracht, während der Äther kocht, häufig durchgeschüttelt und von Zeit zu Zeit etwas von dem heissen Petroläther genommen, zur Prüfung auf einem Uhrglase. Das Emetin löst sich in heissem Petroläther, und wenn man den Äther auf dem Uhrglase rasch dadurch zur Verdunstung bringt, dass man durch eine Glasröhre einen dünnen Strahl atmosphärischer Luft durch die Lösung bläst, so fällt das Emetin als weisses Pulver nieder. Der heisse mit Emetin gesättigte Petroläther wird filtriert und der Rückstand mit neuem Petroläther übergossen. Dieses Verfahren wird fortgesetzt, bis der zur Probe auf dem Uhrglase verdunstete Äther keinen Bodensatz zurücklässt. Aus den abgegossenen Auszügen fällt das Emetin bei genügender Konzentration an einem kalten Orte nach 12 Stunden zum grössten Teil von selbst als weisser Niederschlag aus. Wenn die Lösung wenig konzentriert ist, so muss man längere Zeit Luft hindurchblasen, worauf das Emetin sich in Form weisser Flocken abscheidet. Beim langsamen Verdunsten oder Eindampfen auf dem Wasserbade wird niemals ein ganz weisses Emetin erhalten.

Da sich nach seinen Erfahrungen das reine Emetin auch in kaltem Schwefeläther leicht löst, so schlägt Padwyssotzki auch eine Modifikation dahin vor, dass man das mit etwas Salzsäure zu einem dicken Brei angerührte Ipecacuanhapulver

zuerst mit der hinreichenden Menge Eisenchlorid, dann mit Natriumcarbonat versetzt und nach längerem Stehen das breiige Gemisch wiederholt mit erneuten Mengen Schwefeläther extrahiert. Die gesammelten ätherischen Auszüge schüttelt man mit kleinen Mengen essig-, schwefel- oder salzsauren Wassers, wobei das Alkaloid in wässrige Lösung übergeht. Die gesammelten sauren Lösungen werden dann mit einem Überschuss von Soda versetzt, mit Petroläther ausgekocht und das Alkaloid dann, wie oben angegeben, isoliert. Das ausgefallene Emetin wird rasch in einem Filter gesammelt und dann an einem dunklen Orte über Schwefelsäure getrocknet.

Aus 400 gr der besten Sorten der Ipecacuanha erhält man auf diese Art 3—4 gr ($^3/_4$—1%) eines reinen, schneeweissen Emetins; aus den schlechtesten Sorten aber nur 1—2 gr.

Das nach dieser Methode erhaltene Emetin hat folgende Eigenschaften:

1. Dasselbe löst sich in reinem Zustande leicht in kaltem Schwefeläther, was man früher nicht zugab, ebenso leicht in Chloroform, Essigäther, Methyl-, Amyl-, Äthylalkohol, Schwefelkohlenstoff, in Spiritus von jeder Stärke, Terpentinöl, ätherischen Ölen, und in bedeutender Menge in fetten Ölen, Olivenöl und anderen Fetten und in Oleïnsäure.

Es ist schwer löslich in kaltem Petroläther und Benzin, leicht, wenn man dieselben erwärmt, wobei aus konzentrierten Lösungen beim Erkalten ein Teil des Emetins sich wieder ausscheidet. Noch schwerer löst es sich in kaltem Wasser, und zwar nach langer Dauer 1 : 1000. Aus Schwefel- und Petroläther, fetten Ölen und ähnlichen nicht oder fast nicht in Wasser löslichen Flüssigkeiten kann es durch Säuren ausgeschieden werden.

2. Sein Geschmack ist sehr bitter und etwas herb. Durch Sonnenlicht wird es gelb gefärbt, besonders an freier Luft, grössere Stücke nur an der Oberfläche. Sein Schmelzpunkt liegt bei 62—65°. Im Wasser fliesst es bei dieser Temperatur

zu Klümpchen zusammen, die in Farbe und Aussehen dem arabischen Gummi gleichen und sich nach dem Erkalten zu Pulver zerdrücken lassen, welches sich sandartig anfühlt.

Lässt man eine möglichst konzentrierte Lösung des Alkaloids in Petroläther, Schwefeläther oder Benzin auf einem Papierfilter möglichst langsam verdunsten, so blühen an den Rändern des Filters äusserst zarte schneeweisse Krusten aus, die unter dem Mikroskop betrachtet aus feinen, sehr zarten Kristallnadeln bestehen.

3. Das Emetin reagiert stark alkalisch, wird durch Säuren neutralisiert, mit welchen es Salze bildet. Diese Salze kristallisieren nicht in regelmässigen Formen und können nur beim Verdampfen in luftleerem Raume in Form glänzender, fast farbloser Lamellen erhalten werden; an der Luft nur in Form eines trockenen, gelbgefärbten Lacks.

Die Salze lösen sich leicht in Wasser, Weingeist und fetten Ölen, sind unlöslich in Schwefel- und Petroläther, Benzin u. dgl. Alle Salze des Emetins färben sich wie die freie Base am Licht allmählich gelb, nur seine Verbindung mit Gerbsäure verändert sich dem Lichte ausgesetzt nicht im geringsten in ihrer Farbe. Wenn man durch die farblose Lösung des Emetins in Schwefeläther, nachdem man derselben Wasser zugesetzt hat, Kohlensäure durchströmen lässt, wird die untere Wasserschicht allmählich gelb; auf diese Art kann man das Emetin als kohlensaures Salz vollständig aus dem Äther in Wasser überführen. Aus den wässrigen Lösungen wird das Emetin durch alle Salze der fixen Alkalien oder Erden gefällt als weisses oder gefärbtes Pulver, das zum Teil in einem Überschusse der zugesetzten Salze löslich ist. Die kohlensauren und Ätzalkalien fällen das Emetin als Alkaloid in Form eines mehr oder weniger weissen Pulvers.

4. Mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt giebt Emetin wie bereits frühere Autoren beobachteten, Oxalsäure.

5. Mit allen Alkaloidreagentien giebt Emetin auch nach längerem Stehen nicht kristallisierende Niederschläge. Mit konzentrierter Schwefelsäure begossen verändert sich reines Emetin garnicht. Eine gesättigte Lösung von phosphormolybdänsaurem Natron in konzentrierter Schwefelsäure färbt, zu einem Tropfen auf einem Porzellanschälchen mit einem Krümchen Emetin in Berührung gebracht, das Alkaloid braun; setzt man rasch einen Tropfen von konzentrierter Salzsäure zu dem Gemisch hinzu, so verändert sich die braune Farbe rasch in eine intensiv indigoblaue Farbe.

Einige Jahre später wurde die Ipecacuanha von Kunz-Krause[1] untersucht. Er benutzte die etwas modifizierte Podwyssotzki'sche Methode und erzielte eine im frischen Zustande farblose, aber sich bald gelbfärbende amorphe Base, sehr wenig löslich in kaltem Wasser, kaltem Äther und Petroläther, aber besser beim Erhitzen. Beim raschen Verdunsten der konzentrierten Ätherlösung schossen nadelförmige Kristalle an. Der Schmelzpunkt lag bei 68—74°. Verbrennungsanalysen führten zu der Formel $C_{30}H_{40}N_2O_5$. Bei keiner der angeführten Arbeiten findet sich allerdings irgend eine Angabe darüber, mit welcher Sorte der Dorge die Versuche angestellt sind.

Die Möglichkeit, dass es sich um mehrere Alkaloide handeln könne, war schon von Glènard, sowie von Lefort und Wurtz und anderen Autoren angedeutet worden.

Paul u. Cownley haben um die Mitte des vorigen Decenniums zwei und im Anfang des vorigen Jahres

[1]) Kunz-Krause »Beiträge zur Kenntnis des Emetins«, Archiv für Pharmacie XXV. Jg. 1887, p. 461 u. XXXII. Jg. 1894 p. 466.

bereits drei Alkaloide aus der Ipecacuanha dargestellt[1]. Das erste von diesen Alkaloiden ist unkristallisierbar, bildet aber kristallisierbare Salze, die leicht löslich sind. Verfasser haben für diese Base den Namen Emetin beibehalten. Das zweite Alkaloid nennen sie Cephaëlin. Es ist kristallisierbar, weniger in Äther löslich als Emetin, aber gut löslich in Alkohol und Chloroform. Es ist viel besser löslich als Emetin in heissem Petroleumäther sowie in Lösungen kaustischer Alkalien. Das dritte Alkaloid nennen sie Psychotrin. Es ist nur in sehr kleinen Mengen in der Droge vorhanden. Sie gingen bei der Darstellung von der brasilianischen (Rio-) Ipecacuanha aus, die in folgender Weise verarbeitet wurde: Extraktion mit kaltem Alkohol, Zusatz von basischem Bleiacetat zu der alkoholischen Lösung, Abfiltrieren von entstandenem Bleiniederschlag, Entfernung des überschüssigen Bleis mit verdünnter Schwefelsäure. Das Filtrat von schwefelsaurem Bleiniederschlag wird neutralisiert und der Alkohol abdestilliert. Die klare Lösung wird alsdann mit Äther geschüttelt unter Zusatz von Ammoniak. Die ätherische Lösung wird mit schwefelsaurem Wasser ausgeschüttelt und die saure Lösung verschiedentlich mit Ätznatron in Gegenwart von Äther, bis das Cephaëlin, d. h. die in kaustischem Kali lösliche Base völlig abgeschieden ist. Die in schwachem kaustischen Alkali unlösliche Base wurde so-

[1]) Paul u. Cownley »The Chemistri of Ipecacuanha« American Journal of Pharmacy Vol. 73 Nr. 2 u. 3, 1901. cf. auch Pharmaceut. Zeitung XLVI. Jg. 1901 Nr. 29.

dann umgewandelt in ihr salzsaures Salz und dieses Salz aus Wasser auskristallisiert; endlich wurde diese Base mittels Ammoniak niedergeschlagen. Bei Prüfung der neugranadischen Droge (Carthagena-Ipecacuanha) wurde das Pulver mit Kalk gemischt, mit Amylalkohol ausgezogen und erst dann die Basen in der oben beschriebenen Weise getrennt. Das dritte Alkaloid wurde durch Extraktion mit Chloroform gewonnen.

Die Eigenschaften der drei von Paul u. Cownley dargestellten Ipecacuanhaalkaloide sind folgende:

I. Emetin[1] ist eine farblose, amorphe Base, schmilzt bei 68°, reagiert auf Lackmus stark alkalisch, neutralisiert Säuren vollständig, am Licht wird es gelb, ist gut löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzin, aber nur wenig löslich in heissem Petroläther und in Wasser. Beim Verdunsten dieser Lösungen hinterbleibt Emetin in Form eines transparenten Firnisses. Im Gegensatz zu Cephaelin ist Emetin unlöslich in Lösungen kaustischer Alkalien. Die Formel ist $C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$. Die Formel ist der von Glénard gefundenen sehr ähnlich. Das Platinsalz hat die Formel $(C_{15}H_{22}NO_2)_2PtCl_4.2HCl$, das salzsaure Salz $C_{15}H_{22}NO_2.HCl$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4.2HCl$. Das salzsaure Salz liefert beim Verdunsten aus wässriger Lösung seidenartige Nadeln, welche radiär anschliessen und bei 100° ihr Kristallwasser verlieren. Dieses Salz kristallisiert leichter bei Gegenwart etwas überschüssiger Säure. Auch ein bromwasserstoffsaures Salz lässt sich darstellen und kristallisiert gut, desgleichen ein jodwasserstoffsaures Salz. Auch ein chromsaures, pikrinsaures, ferricyanwasserstoffsaures, ferner ein sulfat-, acetat-, oxalatsaures Salz existieren, ebenso Verbindungen der Base mit Quecksilber und Gold.

---

[1]) cf. auch Mercks Jahresbericht 1894 p. 50.

II. Cephaëlin[1] ist zwar auch an sich farblos, wird aber am Licht leicht gelb. Es lässt sich aus einer Lösung seiner Salze durch Ammoniak niederschlagen. Ist in Äther viel weniger löslich als Emetin, ferner sehr wenig löslich in kaltem Petroläther, besser in heissem. Beim Abkühlen dieser Lösung scheidet es sich in Flocken aus. Beim Verdunsten einer alkoholischen Cephaëlinlösung, sowie einer ätherischen oder Petrolätherlösung liefert die Base einen schwach transparenten Firnis. Aus Äther gewinnt man das Cephaëlin in Form von Bündeln sehr zarter seidenartiger Nadeln, die sich bei Anwesenheit von Wasser besser bilden. Es ist leicht in Form von Kristallen zu erhalten, wenn man ein Salz des Cephaëlin mit Äther oder Ammoniak schüttelt und dann das Cephaëlin sofort auskristallisieren lässt. Der Schmelzpunkt des durch Ammoniak niedergeschlagenen Cephaëlins liegt bei 102°, wenn es durch Äther gewonnen ist, bei 96—98°. Cephaëlin ist löslich in verdünnten kaustischen Alkalien und lässt sich dadurch von Emetin trennen. Die Analyse der wasserfreien Base liefert die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_4$ oder $C_{14}H_{20}NO_2$. Das salzsaure Salz hat die entsprechende Formel, ebenso das Platinchloriddoppelsalz. Das salzsaure Salz kristallisiert mit 6 Mol. Wasser. $C_{28}H_{40}N_2O_4\,2\,HCl,\,6\,H_2O$ oder $C_{14}H_{20}NO_2HCl,\,3\,H_2O$. Es bildet rhombische Kristalle falls man es aus einer Lösung, welche etwas freie Säure enthält kristallisieren lässt.

III. Psychotrin findet sich nur in sehr geringer Menge in der Rinde. Es unterscheidet sich von den beiden anderen Alkaloiden dadurch, dass es nur sehr wenig in Äther löslich ist. Wie schon erwähnt, erhält man es durch Extraktion der ammoniakalischen Lösung, aus welcher Emetin und Cephaëlin vorher mit Äther ausgeschüttelt sind, durch nochmaliges Extrahieren mit Chloroform. Es ist ein kristallinisches Alkaloid, welches sich von Äther in wohlcharakterisierten Prismen von

---

[1]) cf. auch Mercks Jahresbericht 1894 p. 51.

blasscitronengelber Farbe absetzt. Es schmilzt bei 138°, wirkt auf Säuren neutralisierend und hat offenbar ein höheres Molekulargewicht als Emetin und Cephaëlin. Es löst sich leicht in Alkohol und Chloroform. Die Lösung wird am Licht dunkler und setzt allmählich einen braunen Bodensatz ab.

Um das Molekulargewicht der drei Alkaloide zu bestimmen wurde nach der Beckmann'schen Methode verfahren. Nach vielen nach dieser Methode angestellten Versuchen ergiebt sich als einfachster Ausdruck der analytischen Daten die empirische Formel des Emetins zu $C_{15}H_{22}NO_2$, denn diese erfordert ein Molekulargewicht von 248, wie dieses auch ungefähr gefunden wurde, falls Äther als Lösungsmittel benutzt wurde, während bei Anwendung von Alkohol sich ein weit höheres Gewicht ergab, nämlich 432—521, was zu doppeltsogrossem Gewichte passen würde.

Beim Cephaëlin wurde nur ein Molekulargewicht gefunden, welches zu der doppelten Formel ($C_{28}H_{40}N_2O_4$) passt. Es ist daher noch nicht entschieden, wie gross das Molekulargewicht angenommen werden muss.

Hesse,[1] der ebenfalls die beiden Alkaloide geprüft hat, sowie Paul u. Cownley haben auch Bestimmungen der Molekulargrösse gemacht.

---

[1]) Pharm. Journ. LXI, 98.

	gefunden		berechnet	
	Paul und Cownley	Hesse	Paul und Cownley	Hesse
Emetin			$C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$	$C_{30}H_{42}N_2O_4$
C	72,01	71,99	72,58	72,87
H	8,86	8,12	8,87	8,50
N	5,75	—	5,64	5,66
Platin	21,63	21,67	21,52	21,56
Cephaëlin			$C_{14}H_{20}NO_2$ oder $C_{28}H_{40}N_2O_4$	$C_{28}H_{38}N_2O_4$
C	71,28	71,84	71,79	72,10
H	8,69	8,11	8,54	8,15
N	6,24	—	5,94	6,00
Platin	22,38	22,40	22,21	22,24

Unsere Autoren schliessen aus dieser Tabelle, dass ihre eigenen Resultate mit denjenigen der andern Autoren sich vereinigen lassen, wenn für Emetin die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_4$ und für Cephaëlin $C_{28}H_{40}N_2O_4$ annimmt. Die Molekulargewichte nach Paul und Cownley, sowie nach Hesse verstatten nicht die Formel halb so gross zu nehmen.

B. Über die Ipecacuanhawurzel und über die Wirkung der in ihr enthaltenen Alkaloide.

Die Cephaëlis-Ipecacuanha wurde als Arzneimittel, und zwar als Emeticum schon von den Eingeborenen Brasiliens gebraucht, als dieses Land von den Portugiesen in Besitz genommen wurde. Trotzdem Piso[1] dieses ausdrücklich hervorgehoben hat, wurde sie dennoch in Europa erst 1672 durch den französischen Arzt Le Gras[2] überhaupt bekannt, kam aber noch lange nicht als Arzneimittel, am allerwenigsten als Brechmittel in Gebrauch. John Helvetius, der Grossvater des berühmten Autors dieses Namens, welcher mit einem Kaufmann in Geschäftsverbindung stand, der eine grosse Menge der Ipecacuanhawurzel nach Paris importiert hatte, wandte die Droge als Geheimmittel mit ungeheurem Erfolge bei Dysenterie und anderen Darmaffektionen an. Dadurch wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses Mittel gelenkt und der glückliche Arzt und Entdecker dieser Indikation erhielt von

[1]) Piso, G. Historia naturalis Brasiliae etc. Leiden 1643.
[2]) cf. Haeser, H. Gesch. d. Med. III. Aufl. p. 428.

Ludwig XIV. 1000 Louisd'or und öffentliche Ehren für die Preisgabe seines Geheimnisses. Wenige Jahre später wurde die Droge auch in Deutschland bekannt und wegen ihrer unfehlbaren Wirkung bei Darmkrankheiten weit und breit gepriesen; selbst der grosse Leibnitz[1] macht für sie als Antidyscrasicum Propaganda. So wurde die Ipecacuanha auch späterhin meist als Mittel gegen Darmkrankheiten, als Abführmittel, merkwürdigerweise auch gegen Ruhr, bei Enteritis und Cholera nostras teils innerlich teils per clysma eingegeben, als Brechmittel nur mit anderen Emeticis zusammen. Ferner bewährte sie sich bei Croup, katarrhalischer Pneumonie, Bronchialkatarrh, Influenza, Keuchhusten, Asthma, Lungenatelectase, sowie bei fieberhaften Erkrankungen. Im übrigen weise ich auf Harnack[2] sowie auf das meiner Arbeit nachgestellte Litteraturverzeichnis hin.

Die ersten Versuche über die Wirkung des Emetins auf den tierischen Organismus wurden sogleich nach der Entdeckung dieses Alkaloids an Katzen, Hunden und Menschen angestellt. Aus der Zeit stammen auch die für das Emetin in physiologischer und chemischer Beziehung grundlegenden Arbeiten von Magendie u. Pelletier.[3] Obwohl das von den Autoren dargestellte

[1]) Leibnitz, G. G. L. Relatio ad incl. soc. Leopold. nat. curios. de novo Antidyscrasico americano magnis successibus combrobato Hannover 1696. Op. omn. Genf 1768 II. 2110.

[2]) Harnack, E. Lehrbuch der Arzneimittellehre. Hamburg und Leipzig 1883 p. 727.

[3]) cf.Journ. de Pharmacie III, p. 145. 1817.

Präparat noch nicht den Anspruch auf Reinheit machen konnte, so ergaben doch die damit unternommenen Versuche, dass die emetische Wirkung der Ipecacuanha unzweifelhaft der in ihr enthaltenen alkaloidischen Substanz zuzuschreiben ist, ferner, dass das Alkaloid der Ipecacuanha neben der brechenerregenden noch eine eigentümliche auf den ganzen Magen- und Darmkanal gerichtete reizende Wirkung besitzt, die sowohl nach Applikation per os, als auch nach Injektion ins subkutane Zellgewebe und die Venen auftritt und in der Schleimhaut des Verdauungstraktus verschiedene Grade von Entzündung hervorruft. Auch die Lungen wurden bei den durch Emetin getöteten Tieren im Zustande der Entzündung vorgefunden.

Im wesentlichen hiermit übereinstimmende Angaben machten auf Grund eigener Beobachtungen an Kaninchen Schroff[1] — nur stellt Verf. eine Wirkung auf den Respirationstractus in Abrede — und nach Schuchardt,[2] der das Entstehen einer intensiveren Rötung der Bronchialschleimhaut zugiebt. Auch die Versuche von Pécholier[3] dienten hauptsächlich zur Bestätigung der schon bestehenden Angaben. Er gab eine etwas detailliertere Schilderung der deprimierenden (»kontrastimulierenden«) Wirkung des Alkaloids auf das centrale

[1]) Schroff, C. D. Lehrbuch der Pharmakologie, Wien 1856.

[2]) Schuchardt, Handbuch d. allg. u. spez. Arzneimittellehre, Braunschweig 1858.

[3]) Pécholier, M. G. Compt. rend. de l'Ac. d. sc. T. LV. p. 771 1862.

Nervensystem, welche übrigens auch den früheren Autoren nicht entgangen war, und konstatierte 1.) Abnahme der Frequenz des Herzschlages und der Respiration. 2.) Abnahme der Temperatur in der Mundhöhle und im Ohr bei gleichzeitiger geringer Steigerung im Rektum infolge Hyperämie. 3.) Konstante Brechbewegungen begleitet von Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darmes. 4.) Herabsetzung der Thätigkeit des zentralen Nervensystems bis zum Collaps und Paralyse der sensitiven Nerven, »Déminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire.« Nachdem bereits vollkommene Reflexlähmung eingetreten war, gaben die Muskeln noch schwache Zuckungen.

Dyce Duckworth[1] beobachtet bei seinen zahlreichen Versuchen neben Veränderung der Magen- und Darmschleimhaut mehrmals auch unzweideutige Affektionen der Bronchien und Lungen, bestehend in starker Hyperämie, Ödem und Verdichtung des Lungengewebes. Er konstatierte ferner, dass grössere Dosen Emetin subkutan oder intravenös injiziert durch Herzparalyse töten und der Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert, erst kurz vor dem Tode rasch absinkt. Bei einer Katze, deren Vagi vorher durchschnitten worden waren, sah Verf. nach Emetininjektion kein Erbrechen eintreten.

Über ganz analoge experimentelle Ergebnisse berichten die Abhandlungen über die Wirkung des Emetins

[1]) Duckworth, Edinb. Bartholom. Hosp. Reports V p. 218; VII p. 91.

von d'Ornellas,[1] Chouppe[2] und Polichronie[3], d'Ornellas weicht nur insofern von Duckworth und Polichronie ab, als er auch nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung durch Emetin Erbrechen, wenn auch später und weniger intensiv, bewirkt sah. Diese Autoren nehmen an, dass die brechenerregende Wirkung des Emetins auf dem Wege der lokalen Reizung der Magenschleimhaut durch das dort eliminierte Emetin reflektorisch zustandekomme. Einige behaupten das Emetin nach subkutaner oder intravenöser Injektion durch Reagentien in den Magenkontentis nachgewiesen, andere (d'Orullas) seine Anwesenheit im Mageninhalt dadurch konstatiert zu haben, dass derselbe, Tauben beigebracht, bei diesen Erbrechen hervorrief. Ferner führen sie als Stütze ihrer Anschauung Versuche an, wo vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphins, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen.

Einige Jahre später hat Foulkrod[4] die Wirkung der Ipecacuanha eingehend an Kaninchen und Fröschen untersucht und über seine Experimente folgendes Resumé veröffentlicht:

1. Nach lokaler Applikation verursacht Emetin allmählich Verlust des Funktionsvermögens der Nerven und gestreiften Muskeln, und nach längerer Einwirkung ist keine Rückkehr in

---

[1]) d'Ornellas, A. E. Gaz. med. de Paris 1873 Nr. 40—43.

[2]) Chouppe, H. Récherches thérapeutiques et physiologiques sur l'Ipécacuanha. Paris 1874.

[3]) Polichronie, C. A. Etude expérimental sur l'action thérapeutique et physiologique de l'Ipécacuanha et de son alkaloide. Paris 1874.

[4]) Philad. Med. Times Vol. 8 Nr. 231 p. 553.

den normalen Zustand möglich. Nach direkter Einwirkung auf das Hirn und Rückenmark war keine Wirkung bemerkbar.

2. Es verursacht nach Injektionen Verminderung des arteriellen Drucks durch Herzparalyse und

3. anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung, letztere aus demselben Grunde.

4. Es paralysiert die zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des Vagus.

5. Durch Wirkung auf das Gehirn bewirkt es Schlaf und Coma.

6. Durch Emetin veranlasste Konvulsionen sind spinalen Ursprunges, ebenso die Aufhebung der Reflexthätigkeit.

7. Das Erbrechen nach Emetin ist das Resultat einer örtlichen Einwirkung auf den Magen.

8. Verlangsamung der Respiration nach Emetin erfolgt auch nach Durchschneidung des Vagus.

9. Die willkürlichen Muskeln bleiben bei der Emetinvergiftung intakt, wenn auch ihre Kontraktibilität durch direkte Berührung mit der Alkaloidlösung vernichtet war.

10. Emetin wird unverändert resorbiert und durch die Nieren sowie durch die Magen- und Darmschleimhaut abgesondert.

11. Salivation bewirkt es durch lokale Einwirkung auf die Nerven in der Mundhöhle.

12. Nach Einführung in den Magen, ins Blut oder Unterhautzellgewebe veranlasst es Albuminurie und die Leber ist bei Ipecacuanhavergiftung zuckerhaltig.

13. Eine direkte Einwirkung des Emetins auf das Blut ist nicht nachgewiesen.

14. Es wirkt nicht auf die Pupillen.

Die bisherigen Angaben beziehen sich alle auf mehr oder weniger unreine Präparate. Podwyssotzkis[1] Versuche gewinnen daher hauptsächlich dadurch an Wert, dass sie mit dem chemisch reinen Emetin angestellt sind, und zwar hat Verf. die Wirkung dieses Alkaloids an Fröschen, Katzen, Hunden und Ratten geprüft.

Bei Fröschen entwickelte sich nach subkutaner Injektion von 0,005 g. Emetin sehr allmählich im Laufe von ½—1½ St. allgemeine Paralyse ohne Reizerscheinungen irgend welcher Art. Auch von Brechbewegungen ist niemals auch nur die mindeste Andeutung wahrgenommen, Dosen von 0,01 g und darüber sind tödlich, nach kleineren Dosen können sich kräftige Frösche innerhalb 24 St. erholen.

Im Beginn der Wirkung beobachtet man Abnahme der willkürlichen Bewegung. Das Tier bleibt regungslos sitzen, reagiert aber auf Berührung oder sonstige mechanische oder chemische Reize. Schiesslich hört die willkürliche Bewegung auf, das Tier verträgt Rückenlage und zieht die abgezogenen hinteren Extremitäten nicht mehr zurück, und man erhält Reflexbewegungen nur noch durch Betupfen der Haut mit Säuren oder durch sehr intensive mechanische oder elektrische Reize. Nach 1 bis 1½ St. zieht der Frosch jedoch die nach Türcks Methode in verdünnte Schwefelsäure untergetauchten hinteren Extremitäten nicht mehr heraus.

---

[1]) Podwyssotzki, »Beiträge zur Kenntnis des Emetins«. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. XI p. 231. (1879).

Sämtliche Erscheinungen treten an Reflexfröschen ebenso prompt auf wie an normalen, wodurch bewiesen ist, dass das Gift das Rückenmark lähmt.

Was den Einfluss des Emetins auf die Erregbarkeit der motorischen Nerven und quergestreiften Muskeln betrifft, so hat Podwyssotzki in diesem Punkte von den früheren Autoren abweichende Ergebnisse erzielt. Die Angaben einer »deminution de la contractilité musculaire« von Pécholier sind bereits oben erwähnt worden; Weyland[1] nennt das Emetin unter denjenigen Substanzen, welche jene eigentümliche Verlängerung der Zuckungskurve des Froschmuskels bewirken. Die Muskelirritabilität fand er gleichfalls herabgesetzt. Auch Harnack,[2] welcher durch zahlreiche Versuche mit organischen Giften zu dem Schlusse gelangt, »dass das Gesetz, dass alle Substanzen, denen eine spezifische emetische Wirkung zukommt, zugleich in naher Beziehung zum quergestreiften Muskel stehen, indem sie die Erregbarkeit desselben vernichten, als hinlänglich gestützt erscheinen dürfe,« giebt an, bei einigen mit Emetin angestellten Versuchen gleichfalls Herabsetzung der Muskelerregbarkeit konstatiert zu haben. Auch Podwyssotzki hat Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung hergestellt, doch wichen diese durchaus nicht von dem normalen Zuckungsverlauf ab; er stellt daher mit aller Entschiedenheit die muskellähmende Wirkung des Emetins in Abrede.

[1]) Eckhardt's Beiträge zur Anat. u. Physiol. Giessen 1869 V. p. 27.

[2]) ibid. III p. 44.

Hierdurch schien der von Harnack aufgestellte Satz, dass alle Brechmittel Muskelgifte seien, erschüttert zu sein. — Bald darauf stellte jedoch R. Kobert[1] speziell in dieser Richtung eine Reihe von Versuchen an, bei denen teils ein von Podwyssotzki selbst dargestelltes, teils ein von Merck bezogenes Emetin in salzsaurer Lösung verwendet wurde. Diese Versuche ergaben, dass Emetin in grosser Dose selbst bei subkutaner Einführung die Muskelkurve schädigt, und zwar in der Weise des Bleies, während kleine Dosen eine Muskelwirkung überhaupt nicht besitzen. Damit hat Verf. den Streit über die Muskelwirkung des Emetins dahin entschieden, dass meist allerdings eine Muskelveränderung in praxi nicht wahrgenommen wird, dass sie in Wirklichkeit aber doch existiert und durch geeignete Versuchsanordnung sicher nachgewiesen werden kann.

Das Froschherz wird vom Emetin gelähmt. Schon kurze Zeit nach Injektion von 0,005—0,01 g bemerkt man am blossgelegten Froschherzen Unregelmässigkeiten im Kontraktionsmodus. Die Ventrikelkontraktionen werden mehr peristaltisch. Dazu gesellen sich alsbald Irregularitäten der Schlagfolge. Schliesslich bleibt das ganze Herz in einem exquisiten paralytischen diatolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin gehoben werden kann.

---

[1]) Kobert, R. »Über den Einfluss versch. pharmakol. Agentien auf die Muskelsubstanz.« Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XX. 1 p. 22 (1882) cf. auch Schmidts Jahrb. 193 p. 11.

Ist sonach das Emetin wohl entschieden zu den Herzgiften zu zählen, so lässt es Podwyssotzki unentschieden, ob die Herzlähmung durch die Einwirkung des Giftes auf die Herzganglien oder auf den Herzmuskel zustandekommt. Gelbgewordene Emetinpräparate wirken qualitativ wie weisse, quantitativ jedoch etwas schwächer.

Die an Katzen, Hunden und Ratten angestellten Versuche haben im wesentlichen die von frühere Autoren gemachten Angaben bestätigt. Folgende Punkte hebt Verf. besonders hervor:

Die charakteristischen Wirkungen des Emetins auf den Magen und Darmkanal treten nach Applikation per os und nach subkutaner Injektion in gleicher Intensität auf. Dass nach der Applikation per os sehr häufig die Darmaffektion ausbleibt, ist darin begründet, dass das Gift durch den Brechakt zum grössten Teil wieder aus dem Magen entfernt wird.

Die brechenerregende Wirkung des Emetins ist keine absolut konstante. Man begegnet Tieren, besonders Katzen, bei welchen auch relativ grosse Dosen kein Erbrechen bewirken; besonders ist dieses nach intravenöser Injektion der Fall. Das Erbrechen tritt nach Applikation per os nicht schneller ein als nach subkut. Injektion. Der Brechakt tritt je nach Grösse der Dose entweder nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen ein. Bei einzelnen Tieren treten in diesem ersten Stadium der Wirkung breiige Stuhlentleerungen ein.

Subkutane Injektion von sehr grossen Dosen (0,1 g) bei Katzen führt im Verlauf von 15—20 Min. zum Tode, ohne dass vorher Erbrechen eintritt. Das Tier wird rasch schwach, fällt auf die Seite und verendet unter sehr schwachen Zuckungen infolge von Herzlähmung. Unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, sterben Katzen, welchen 0,02—0,05 g Emetin in eine Vene injiziert werden.

Die charakteristischen entzündlichen Darmerscheinungen hat Verf. niemals vor Ablauf von 18 bis 24 St. beobachtet. Die Mucosa des Dünndarms, weniger die des Dickdarms findet sich bald nur leicht fleckig injiziert und katarrhalisch geschwellt, bald in ihrer ganzen Ausdehnung dunkelscharlachrot gefärbt und mit einem locker haftenden schleimigeitrigen Sekret behaftet. Die mikroskopische Untersuchung wies in dem Darminhalt grosse Mengen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen nach.

Lungenaffektionen hat Podwyssotzki mehrmals bei vorher ganz gesunden Tieren als höchstwahrscheinliche Folge der Emetinvergiftung beobachtet, namentlich bei einem Hunde, welchem schon während der letzten Stunden des Lebens eine blutig-schaumige, dünne Flüssigkeit aus dem Munde ausgeflossen war, hochgradiges Ödem und rote Hepatisation, doch giebt er zu, dass diese Lungenaffektionen nicht zu den konstanten Wirkungen des Emetin gehören.

Verf. spricht sich gegen die Hypothese der Elimination des Emetins durch Magen- und Darmschleim-

haut aus, da er bei seinen zahlreichen Versuchen niemals im Erbrochenen und Darminhalt, nicht einmal im Harn, Emetin hat nachweisen können, er bringt vielmehr die Darmerscheinungen in Zusammenhang mit der allgemeinen Wirkung des Emetins auf das Nervensystem und die Zirkulation, ebenso führt er die Lungenaffektionen auf vasomotorische Störungen zurück, die bei der Eliminationshypothese rätselhaft bleiben müssten.

Eine Wirkung auf die Lunge wird der Ipecacuanha allerdings auch in gegenwärtiger Zeit zugeschrieben, doch dürfte sie mit der von Podwyssotzki beschriebenen durchaus nicht identisch sein; man wendet sie zur Behandlung der Pneumonie an. Perreau[1] teilt die Resultate einer Reihe von Untersuchungen mit, die er nach der Methode von Dreyfus-Brisac ausgeführt hat. Diese Methode läuft darauf hinaus die Lunge zu entlasten (décongestionner), wodurch das Gewebe befähigt werde der mikrobischen Infektion entgegenzuwirken; sie besteht darin, dass man kleine Dosen verabfolgt, die hinreichend sind Nausea hervorzurufen ohne ernste Störung des Digestionstraktus. 1 gr Ipecacuanhapulver wird mit 120 g Mucilago Gummi arabici gemischt, und davon erhält der Patient stündlich einen Esslöffel etwa achtmal hinter einander, worauf Verminderung der Dyspnoe und des Schmerzes, sowie Zunahme und Erleichterung der Expectoration eintritt,

[1]) Perreau, H., Du traitement de la pneumonie et en particulier de l'action de l'ipéca en lavage dans cette maladie. Dissertation, Paris 29. Mai 1901.

cf. British Medical Journal Nr. 2131 (2. Nov. 1901) p. 71.

die Sputa werden weniger blutig gefärbt, die Temperatur sinkt. Perreau berichtet über 41 Fälle, in welchen diese Methode mit gutem Erfolge angewendet wurde, besonders wenn die Krankheit von Anfang an nach dieser Methode behandelt wurde. Als Kontraindikationen werden angegeben bemerkenswerte Defekte im Digestionstraktus sowie ausgesprochene Herzfehler. Verfasser lässt seiner Arbeit ein Litteratur-Verzeichnis (von 49 Werken) folgen, doch ist dasselbe so ungenau und mangelhaft angefertigt, dass es unmöglich ist sich darin zu orientieren beziehungsweise es zu verwerten. Von den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel würde sich für diese Behandlungsmethode das Emetin besser eignen als das Cephaëlin.

Noch sei auf die Ähnlichkeit zwischen der Wirkung des Emetins und Antimons sowie Arsens hingewiesen. Harnack[1] findet die Übereinstimmung so auffallend, »dass man das Antimon geradezu als metallisches Emetin bezeichnen kann und umgekehrt. Die Wirkung des Emetins stimmt auch vielfach mit der des Arsens überein, Apomorphin macht es entbehrlich«.

Nach H. Meyer u. Fr. Williams[2] verhält sich das Emetin auch darin dem Antimon und Arsen analog, dass bei seiner Wirkung die Zusammensetzung der Blutgase wesentlich verändert wird, indem die Menge der Kohlensäure im Blute bedeutend

[1]) Harnack, E., Lehrbuch der Arzneimittellehre. Hamburg u. Leipzig 1883 p. 727.

[2]) Meyer u. Williams Arch. für exp. Path. u. Pharmakol. Bd. XIII. 80.

abnimmt bei ziemlich gleichbleibendem Sauerstoffgehalt. Nach H. Meyer handelt es sich dabei wahrscheinlich um die Oxydationshemmung, indem infolge einer deletären Einwirkung auf die Zellen, der Stoffwechsel in letzteren derart verändert wird, dass Sauerstoffwechselprodukte der weiteren Zersetzung entzogen werden und alkalientziehend auf das Blut einwirken, was immer zu einer Verminderung der Blutkohlensäure führt.

Nachdem das zweite Alkaloid der Ipecacuanha, das Cephaëlin entdeckt wurde, hat Dr. R. B. Wild,[1] Docent der Pharmakologie in Manchester die reinen Alkaloide einer vergleichenden Prüfung an Tieren unterzogen. Beide Alkaloide wurden in Form ihrer salzsauren Salze benutzt. Dabei stellte es sich heraus, dass beide Alkaloide im wesentlichen qualitativ die gleiche Wirkung haben. Es fand sich das Cephaëlin wie das Emetin in hohem Grade emetisch wirkend, aber die emetische Dose des Emetins war doppelt so gross wie die des Cephaëlins. Andererseits war die Nausea, welche durch das Cephaëlin hervorgerufen wurde, doppelt so gross wie die des Emetins. Zu therapeutischer Anwendung scheint das Cephaëlin in Dosen von 5 bis 10 mg. als Emeticum für Menschen verwendbar; bei akutem Katarrh, wo man nicht grade brechen lassen will, scheint Emetin in kleinen Dosen von bedeutendem Werte zu sein, während es als Emeticum Dosen von

[1]) cf. The Lancet, Nov. 23, 1895.

10—20 mg. nötig machen würde. Emetin ist daher ein gutes Expectorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient.

Über die Wirkung des dritten Alkaloids der Ipecacuanha, Psychotrin, welches soeben erst entdeckt worden ist, existieren meines Wissens noch keine Angaben.

II. Teil: Eigene Untersuchungen.

A. Chemie der Ipecacuanha-Alkaloide.

Da mir bei Beginn meiner Untersuchungen die Existenz des Psychotrins, des dritten Alkaloides der Ipecacuanhawurzel noch nicht bekannt war, so bezieht sich meine Arbeit vornehmlich auf das Emetin und Cephaëlin, und zwar kam es mir dabei weniger darauf an, etwas Neues zu entdecken, als vielmehr die Eigenschaften und die Wirkung der beiden Alkaloide neben einander zu prüfen und mit einander zu vergleichen. Erst nach Beendigung meiner Versuche ist mir das Psychotrin zugänglich geworden, ich habe es daher sehr wenig berücksichtigen können.

Die Versuche sind, wo nicht ausdrücklich anders erwähnt, sämtlich mit den salzsauren Salzen ausgeführt, die mir von den Firmen J. D. Riedel-Berlin und E. Merck-Darmstadt in liebenswürdigster Weise gratis zur Verfügung gestellt worden sind. Das Psychotrin stammt nur von der erstgenannten Firma.

Der Kürze halber habe ich die verschiedenen Reaktionen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. Die Versuche von 1 bis 9 beziehen sich auf die Löslich-

keit und sind mit den Salzen in Substanz angestellt. Hier sei bemerkt, dass das salzsaure Psychotrin, welches ich in die Tabelle nicht mehr habe aufnehmen können, einen in Wasser unvergleichlich schwerer löslichen Anteil enthielt als die beiden anderen Alkaloide; vielleicht war dies etwas freies Alkaloid. Selbst bei einem Verhältnis von 1 : 5000 setzten sich feine Körnchen am Boden des Gefässes nieder; dagegen löste sich das Präparat leicht nach Zusatz von wenigen Tropfen verdünnter Salzsäure.

Die Versuche 10 bis 25 zeigen Fällungsreaktionen, sie sind mit wässerigen Lösungen von verschiedener Konzentration ausgeführt. Von besonderem Interesse dürften die unter 24 und 25 angeführten Reaktionen des Cephaëlins sein. Unter Nr. 26 bis 31 endlich sind Farbenreaktionen angeführt, zu welchen die Salze in Substanz verwendet wurden.

Betreffs der Trennung von Cephaëlin und Emetin muss ich auf Grund meiner Versuche mich dahin aussprechen, dass die Vorschriften von Paul u. Cownly dazu nicht recht geeignet sind. Ich gebe daher Lassar-Cohn[1] recht, wenn er sagt, dass erst die Entdeckung von Whiffen hier einen bequemen Weg eröffnete. Whiffen[2] zeigte nämlich, dass das bromwasserstoffsauere Salz des Emetins sehr gut kristallisiert. Entfernt man diese Kristalle aus der Mutterlauge, so gelingt es mit grosser Schwierigkeit nochmals Kristalle zu bekommen. Diese sind bromwasserstoffs. Cephaëlin, während das bromwasserstoffs. Psychotrin überhaupt nicht kristallisiert.

---

[1]) Lassar-Cohn, Arbeitsmethoden etc. III. Aufl. 1902 p. 491.
[2]) Whiffen D. R.-P. 99090.

Reagens	Emetin	Cephaëlin
1. Wasser	löslich	leicht löslich, bei schwachen Lösungen (1 : 1000) bläuliche Fluorescenz.
2. Alkohol abs.	löslich (schwerer als Ceph.)	löslich (leichter als Em.)
3. Amylalkohol	unlöslich	unlöslich
4. Schwefeläther	unlöslich	unlöslich, zerfliesst!
5. Chloroform	schwer löslich	schwer löslich
6. Benzol.	unlöslich	unlöslich
7. Petroläther.	unlöslich	unlöslich
8. Schwefelkohlenstoff	unlöslich	unlöslich, der Verdunstungsrückstand durch Aceton löslich
9. Aceton	unlöslich	unlöslich
10. Phosphorwolframsäure · HCl.	milchweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 noch wahrnehmbar	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 eben noch nachweisbar
11. Phosphormolybdänsäure · HCl	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht mehr deutlich	gelblichweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht deutlich

Reagens	Emetin	Cephaëlin
12. **Dragendorffs Reagens + HCl**	orangefarbener Niederschlag, amorph, nach Erwärmen zinnoberrot, bei 1 : 10000 noch deutlich	orangefarbener Niederschlag amorph, nach Erwärmen blutrot, bei 1 : 10000 noch sehr deutlich
13. **Ferd. Mayers Reagens**	weisser Niederschlag, amorph ballt sich beim Erwärmen zu Klümpchen die oben schwimmen, bei 1 : 2000 keine Klümpchen, Trübung noch bei 1 : 10000 deutlich	weisser Niederschlag, amorph, ballt sich beim Erwärmen zum Klumpen, der oben schwimmt, bei 1 : 10000 noch deutliche Trübung
14. **Silicowolfram -säure**	leicht weissliche Trübung, amorph, wird beim Erwärmen klar, bei 1 : 5000 noch deutlich	ganz leichte weissliche Trübung, amorph, beim Erwärmen klar, bis 1 : 5000 wahrnehmbar
15. **Pikrinsäure**	helgelber Niederschlag, amorph beim Erwärmen klar, bei 1 : 10000 nicht deutlich	hellgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, bei 1 : 10000 noch deutliche Trübung
16. **Kaliumferrocyanid**	leicht grünlich, klar	weisslicher Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, bei 1 : 1000 kein Niederschlag
17. **Kaliumfericyanid** (frisch bereitete Lösung)	gelber Niederschlag, nach Zusats von Eisenchlorid grün, wird beim Erwärmen dunkeler, bleibt trübe, bei 1 : 5000 keine Trübung mehr. Farbenumschlag ins Blaue erfolgt nicht	gelber Niederschlag, nach Zusatz von Eisenchlorid grün, wird beim Erwärmen blaugrün, bis 1 : 2500 noch deutlich.

Reagens	Emetin	Cephaëlin
18. Goldchlorid	hellbrauner dicker Niederschlag vom Doppelsalz, bis 1:10000 nachwasbar, löst sich beim Erwärmen; nach Erkalten amorpher Bodensatz.	hellbrauner dicker Niederschlag vom Doppelsalz, bis 1:10000 nachweisbar, löst sich durch Erwärmen; nach Erkalten amorpher Bodensatz.
19. Platinchlorid	gelblicher Niederschlag vom Doppelsalz, bis 1:5000 nachweisbar, löst sich beim Erwärmen nur nach Zusatz von Alkohol, nach Erkalten bleibt amorpher Bodensatz zurück.	gelblicher Niederschlag vom Doppelsalz, bei 1:5000 nicht deutlich, löst sich beim Erwärmen nur nach Zusatz von Alkohol, nach Erkalten bleibt amorpher Bodensatz zurück.
20. Chlorkalk	weisser Niederschlag, später citronengelb amorph, bis 1:5000.	gelber Niederschlag später schmutzig-grau, bei 1:2000 nicht deutlich.
21. Eisenchlorid	Gelbfärbung, wird nach Erwärmen bordeauxrot, bis 1:10000.	grünlichgelb durch Erwärmen dunkeler ins Braunrote schimmernd, durch Kochen Trübung, bis 1:10000.
22. Chromsäure	schwefelgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, bei 1:5000 nicht mehr	okergelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, noch bei 1:10000 deutlich.
23. Kaliumpermangan.	sofortige Entfärbung unter Gelbfärbung, beim Erwärmen unverändert.	sofortige Entfärbung, darauf eine Spur Orangefärbung, beim Erwärmen keine Veränderung.

Reagens	Emetin	Cephaëlin
24. Millons Reagens	2:100 farblos, beim Erwärmen gelblich.	2:100 schon bei gewöhnlicher Temperatur violett, geht beim Erwärmen durch alle Farben bis ins Dunkelbraune, auch bei 1:1000 sehr deutlich, bei 1:5000 Farbenveränderung noch nachweisbar.
25. Essigsaures Quecksilberoxyd	2:100 farblos, beim Erwärmen etwas gelblich und trüb.	2:100 farblos, beim Erwärmen violett, wird immer dunkeler, schliesslich ganz dunkelgraubraun, bei 1:5000 noch deutliche Reaktion.
26. Schwefelsäure (konz.)	farblose Lösung	Lösung ganz minimal gelb
27. Fröhdes Reagens	grünlich-gelb, dann grün, schliesslich hellblau	indigoblau, dann grünlich-schwarz, schliesslich tief dunkelgrün
28. Mandelins Reagens	gelbliche Lösung	gelbliche Lösung
29. Marquis Reagens	leicht gelblich, blasst bald ab	gelb
30. Erdmanns Reagens	farblose Lösung	gelblich
31. Selenschwefelsäure	gelblich	bräunlich gelb.

Wie aus vorstehender Tabelle ersichtlich, lassen sich die beiden Alkaloide durch die unter Nr. 24 und 25 angegebenen Reaktionen sehr gut unterscheiden, dagegen ist die Trennung derselben mit Schwierigkeiten verbunden. Aus wässeriger alkalischer Lösung lassen sich beide Alkaloide sowohl mit Äther als auch mit Chloroform ausschütteln. Die Ausschüttelung mit Petroläther zum Zwecke der Scheidung beider Alkaloide gelang mir bei wässriger Lösung nicht, selbst nicht mit erhitztem Petroläther. Wurden dagegen die beiden Alkaloidsalze in Substanz mit einander gemischt und nach Zusatz eines Tropfens Ammoniak in heissem Petroläther gelöst und dann die Lösung filtriert, so gab nach Verdunstung des Petroläthers die angesäuerte wässerige Lösung des Rückstandes die unter 24 und 25 angegebene Cephaëlinreaktion ganz deutlich, der durch den Petroläther nicht gelöste Teil dagegen zeigte in gleicher Weise behandelt diese Reaktion durchaus nicht, oder liess sie wenigstens sehr zweifelhaft erscheinen.

B. Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide.

1. Blutversuche.

Alkaloidsalze von neutraler Reaktion pflegen meist nicht auf rote Blutkörperchen oder auf gelöstes Hämoglobin einzuwirken. Da sich jedoch in der Litteratur[1] die — freilich von den meisten Autoren übersehene —

[1] Farquharson, R.: A Guide to Therapeutics. III. Aufl. London 1883 p. 248; IV. Aufl. Philadelphia 1889.

Angabe findet, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden, so sah ich mich genötigt nach dieser Richtung hin einige Versuche zu machen. Ich verfuhr in der Weise, dass ich für jedes Alkaloid zwei Reihen von Versuchen anstellte. In der ersten Reihe mischte ich das betreffende Alkaloidsalz mit 1% igen Blutlösungen (1 ccm. Blut + 99 ccm. Aqua dest.); in der zweiten wurde das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt. In der ersten Reihe prüfte ich, ob etwa der Oxyhaemoglobingehalt der Gläschen bei steigendem Zusatz von Gift sich änderte; in der zweiten kam es in erster Linie darauf an, ob die Blutkörperchen sich lösten, d. h. ob über den sich langsam am Boden absetzenden Körperchen eine farblose oder gefärbte Flüssigkeitsschicht sichtbar wurde.

Diese Färbung musste rot sein, wenn des Gift nur haemolytisch wirkt, sie musste braun sein, wenn es das ausgelöste Haemoglobin auch noch in Methaemoglobin umwandelt.

I. Katzenblut 100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird zu je 20 ccm in 7 Reagensgläschen aufgestellt:

Glas	I.	erhält	1 mg	Emetin	zugesetzt	(1 : 20000)
„	II.	„	2 mg	„	„	(1 : 10000)
„	III.	„	5 mg	„	„	(1 : 4000)
„	IV.	„	10 mg	„	„	(1 : 2000)
„	V.	„	15 mg	„	„	(1 : 1333)
„	IV.	„	29 mg	„	„	(1 : 1000)

Glas VII. bleibt als Kontrollglas ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden haben sich die Blutkörperchen in sämtlichen Gläsern gleichmässig zu Boden gesetzt. Beim Vergleich mit dem Kontrollglas ist eine Verschiedenheit der Färbung weder an den Blutkörperchen noch an der darüber schwebenden Flüssigkeit wahrzunehmen.

Ein zweiter Versuch mit Katzenblut wird in ganz gleicher Weise mit Zusatz von Cephaëlin ausgeführt. Hierbei erscheint in Glas V und VI die über dem Bodensatz befindliche Flüssigkeit im Vergleich zu der im Kontrollglas befindlichen ganz farblosen minimal rot gefärbt. Durch das Spektroskop erblickt man schwach angedeutet die Streifen des Oxyhaemoglobins.

In ganz gleicher Weise werden Versuche angestellt mit:

II. Kaninchenblut.
III. Ochsenblut.
IV. Hammelblut.
V. Taubenblut.

Dieselben ergeben ganz analoge Resultate wie die Versuche mit Katzenblut.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das salzsauere Emetin bei einer Konzentration unter 1 : 1000 auf stark verdünntes Vogel- und Säugetierblut (von Pflanzen- und Fleischfressern) weder haemolytisch noch methaemoglobinbildend wirkt. Salzsaueres Cephaëlin hingegen hat bei einer Konzentration von 1 : 1000 schwach haemolytische Wirkung; das aus den Blutkörperchen ausgelöste Haemoglobin wird aber nicht in irgend welche Zersetzungsprodukte umgewandelt.

Eine Wiederholung dieser Versuche, zu welcher eine Blutkochsalzmischung aus 10 Teilen Blut und 90 phys. Kochsalzlösung angewendet wurde, ergab allerdings, dass auch dem Emetin eine gewisse haemolytische Wirkung zukommt, sie ist jedoch noch schwächer als die des Cephaëlins.

2. Versuche an isolierten Froschteilen.

Versuch Ia. Ein von der Haut befreiter Froschschenkel wird in ein Gefäss gelegt, in welchem sich 50 ccm physiol. Kochsalzlösung befinden, derselben werden 5 mg salzsaures Emetin zugesetzt, also Konzentration 1 : 10000. Im Kontrollglas befindet sich der zweite Schenkel in reiner phys. Kochsalzlösung. Da nach einer Stunde der Schenkel auf jede Nervenreizung (mech. u. elektr.) noch prompt reagiert, wird die Konzentration der Flüssigkeit erhöht auf 2 : 10000, nach einer weiteren Stunde auf 5 : 10000 und abermals nach einer Stunde auf 1 : 1000. Nach 6 Stunden ist trotzdem die Irritabilität nur unbedeutend geschwächt, und erst am nächsten Tage ist sie erloschen.

Versuch Ib wird in gleicher Weise wie Ia ausgeführt, nur wird zu der Kochsalzlösung salzsaures Cephaëlin zugesetzt. Auch die Resultate sind ganz dieselben.

Versuch IIa. Ein Froschschenkel wird in phys. Kochsalzlösung gelegt, welche 1 : 100 Emetin enthält, nach 6 Stunden bewirkt Nervenreizung noch prompte Zuckung.

Versuch IIb wie IIa, jedoch mit Cephaëlin. Auch hier bekommt man nach 6 Stunden noch Zuckungen, nur sind sie etwas träger als beim Kontrollschenkel.

Versuch IIIa. Ein Froschschenkel, bei welchem der Nerv recht lang herauspärpariert ist, wird in ein Gefäss mit phys. Kochsalzlösung gelegt, der Nerv ragt in ein zweites Gefäss hinein, welches eine Emetinlösung von 1:100 enthält. Der Nerv wird von Zeit zu Zeit gereizt. Die Reaktion nimmt zwar ab, ist aber nach 6 Stunden noch vorhanden.

Versuch IIIb wie IIIa, jedoch mit Cephaëlin, ergiebt fast gleiche Resultate.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die periphere Nervenwirkung sowohl des Emetins als auch des Cephaëlins nicht nennenswert sein dürfte. Ein nachträglicher Versuch mit Psychotrin hat überhaupt jegliche Wirkung vermissen lassen. Das indifferente Verhalten unserer Alkaloide gegenüber den peripheren Nerven und Muskeln ist insofern auffallend, als bei Applikation auf Schleimhäute, wie wir gleich sehen werden, eine irritierende Wirkung wohl vorhanden ist.

3. Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf das Froschherz.

Die Versuche sind teils am William'schen Durchströmungsapparat, teils am gefensterten Frosch ausgeführt. Näheres darüber befindet sich bei den nachfolgenden Versuchsprotokollen.

a. Emetin.

Die Versuche mit Emetin haben im wesentlichen nur die Angaben von Podwyssotzki bestätigt, wie ich sie im historischen Teil p. 23 ff. angegeben habe. Aus den Protokollen geht folgendes hervor: Nach Hinzufügung von Emetin zu dem Blute (Konznetration 1 : 25000) sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand; es steigt die durch die Kontraktionen des Herzens geförderte Blutmenge, da das Pulsvolumen, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung zunimmt. Auch Unregelmässigkeit in der Schlagfolge liess sich konstatieren.

Im Anschluss an die Durchströmungsversuche mit Emetin habe ich einige mit dem Extrakt der emetinreichen Rio-Ipecacuanha gemacht, cf. Protokoll VIII. Das Extrakt ist aus der pulverisierten Wurzel durch Alkohol mit Hilfe des Soxhlet'schen Apparates gewonnen, der Alkohol auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Wasser ausgezogen und filtriert. 1 ccm entsprach 0,1 g der gepulverten Droge. Die Versuche haben ergeben, dass die Frequenz der Kontraktionen mehr als die Intensität derselben abnimmt.

Das freigelegte Herz zeigt bei subkut. Injektion von 0,02 g Emetin schnelle Abnahme der Frequenz sowie Irregularität der Kontraktionsfolge. Die Kontraktionen werden mehr peristaltisch, bisweilen folgen auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis schliesslich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhören. Atropin hebt die Wirkung nicht auf.

Unter allen Umständen muss also das Emetin als ein Herzgift bezeichnet werden.

Es scheint gleichzeitig die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens zu lähmen, und zwar beim ausgeschnittenen Herzen noch bei 25000facher Verdünnung. Der Schwächung des Herzen kann ein Stadium vorhergehen, in welchem bei verlangsamter Schlagfolge die Herzarbeit nicht vermindert wird.

b. Cephaëlin.

Die Durchströmungsversuche zeigen, dass die Dosis des Cephaëlins, um eine Wirkung zu erzielen, grösser sein muss als die des Emetins. Wenn das Blut mit Alkaloid versetzt wurde, in einer Konzentration von 1 : 25000, so blieb die Wirkung aus, bei 1 : 10000 sank die Intensität der Kontraktionen, die Frequenz wurde nur wenig alteriert. Bei längerer Einwirkung werden die Kontraktionen immer oberflächlicher, so dass schliesslich das Pulsvolumen gleich Null wird, d. h. dass trotz nicht allzugeringer Frequenz kein Blut mehr hindurchgetrieben wird. Wird das vergiftete Blut durch reines ersetzt, so erholt sich das Herz nicht so leicht wie nach der Emetinwirkung.

Diesen Versuchen habe ich einige mit dem Extrakt der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha folgen lassen. Die Resultate sind jedoch nicht so ausgefallen, wie man wohl erwarten dürfte, jedenfalls tritt die spezifische Wirkung des Cephaëlins nicht deutlich zu Tage, cf. Protokoll VI und VII.

Am freigelegten Herzen zeigt das Cephaëlin ähnliche Wirkung wie das Emetin. Auch das Cephaëlin

bewirkt unregelmässige Schlagfolge und setzt die Frequenz der Kontraktionen ganz bedeutend herab, doch setzt die Wirkung nicht so schnell ein und ist nicht so intensiv wie die des Emetins; durch Atropin wird sie auch nicht aufgehoben.

c. Psychotrin.

Das Psychotrin scheint keine nennenswerte Wirkung aufs Herz zu haben, cf. Protokoll IX.

Durchströmungsversuche mit Emetin.

I. Ein kräftiges Froschherz wird mit dem Williamschen Durchströmungsapparat verbunden, welcher mit 50 ccm Ochsenblut in einer Verdünnung von 60 : 40 (phys. Kochsalzlösung) angefüllt ist, darauf wird folgendes beobachtet:

Zeit	Anzahl der Herzkontraktionen in 1 Minute.	Quantität des hindurchgetriebenen Blutes in ccm	Bemerkungen.
1h 5m	48	—	Der Apparat enthält 50 ccm Blut
1h 6m	48	2,8	
1h 8m	48	3,0	
1h 10m	47	2,5	
—	—	—	es werden 2 mg Emetin dem Blute zugesetzt. Konzentration 1 : 25000
1h 13m	50	3,0	
1h 15m	50	2,8	
1h 17m	38	2,25	
1h 20m	22	2,0	
1h 22m	20	2,0	

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
1h 24m	16	2,0	
1h 26m	14	1,8	
—	—	—	das vergiftete Blut wird durch unver-giftetes ersetzt
1h 32m	8	1,8	
1h 35m	16	—	
1h 40m	19	3,5	
1h 42m	20	3,5	
1h 43m	25	—	
—	—	—	dem Blute werden 2 mg Emetin zugesetzt.
1h 47m	21	3,5	
1h 50m	17	2,2	
1h 53m	12	2,0	
1h 56m	7	1,8	
—	—	—	neues Blut
2h —m	12	2,0	
2h 2m	16	2,2	
2h 4m	20	2,5	
2h 10m	22	2,8	
—	—	—	
3h 5m	20	2,5	
—	—	—	vergiftetes Blut 1 : 25000
3h 10m	20	2,8	
3h 15m	16	2,0	
3h 20m	10	1,8	
3h 25m	8	1,5	
3h 30m	5	1,0	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	reines Blut
3h 35m	8	1,2	
3h 40m	10	1,5	
3h 45m	10	1,8	
3h 50m	12	2,0	
4h 5m	13	2,0	
—	—	—	vergiftetes Blut
4h 10m	10	2,0	
4h 15m	7	1,0	die Kontraktionen sind unregelmässig
4h 20m	7	0,8	
4h 25m	5	0,5	
4h 30m	2	0	ganz oberflächliche Kontraktionen
4h 32m	3	0	
4h 35m	2	0	
—	—	—	neues Blut
4h 40m	1	0	
4h 42m	3	0	
4h 45m	0	0	
4h 50m	0	0	

II. Der Versuch wird in derselben Weise wie der erste, und zwar gleichfalls mit Emetin und verdünntem Ochsenblut ausgeführt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
11h 5m	46	3,5	Der Apparat enthält 50 ccm Blut.
11h 10m	45	3,5	

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	dem Blute werden 2 mg Emetin zugesetzt. 1 : 25000.
11h 15m	38	3,2	
11h 17m	30	2,8	
11h 19m	22	2,5	
11h 22m	16	2,2	
11h 24m	10	2,0	
11h 26m	8	1,8	
—	—	—	das vergiftete Blut wird durch reines ersetzt.
11h 30m	12	2,5	
11h 35m	15	3,0	
11h 40m	16	3,0	
11h 45m	16	3,2	
—	—	—	vergiftetes Blut 1 : 25000.
11h 50m	15	3,0	
11h 54m	14	2,5	die Contr. sind unregelm.
11h 57m	8	2,0	
12h —m	4	1,5	
12h 2m	—	—	völliger Stillstand.
—	—	—	frisches Blut.
12h 7m	8	—	
12h 10m	12	2,5	
12h 15m	16	2,0	
—	—	—	vergiftetes Blut, 1 : 25000. unregelmässig.
12h 20m	9	1,8	
12h 25m	4	1,2	
12h 30m	1	0	

Zeit	Kontrak-tionen	Qantität	Bemerkungen.
12h 32m	3	0	
12h 35m	0	0	
12h 38m	2	0	
12h 40m	0	0	
—	—	—	frisches Blut.
12h 45m	0	0	
12h 50m	2	0	
12h 55m	0	0	

Durchströmungsversuche mit Cephaëlin.

III. Der Versuch wird wie die beiden vorhergehenden mit Ochsenblut (60 : 40) ausgeführt:

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
10h 30m	45	2,5	der Apparat enthält 50 ccm Blut.
10h 35m	46	2,8	
10h 40m	48	3,0	
—	—	—	dem Blute werden 2 mg Cephaëlin zugesetzt. (1 : 25000)
10h 44m	50	3,5	
10h 46m	49	3,5	
10h 50m	50	3,5	
10h 55m	50	3,5	
11h —m	49	3,5	
11h 5m	50	3,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	ein weiterer Zusatz von 1 mg Cephaëlin, die Concentration wird 3 : 50000.
11h 10m	50	3,8	
11h 15m	49	3,5	
11h 20m	48	3,5	
11h 30m	48	3,2	
—	—	—	es wird noch 1 mg hinzugesetzt. 2 : 25000
11h 35m	47	3,5	
11h 40m	46	3,2	
11h 45m	45	3,0	
—	—	—	die Konzentration wird durch weiteren Zusatz von 1 mg auf 1 : 10000 erhöht.
11h 50m	44	2,8	
11h 55m	42	2,2	die Kontraktionen werden oberflächlich
11h 57m	40	1,5	
12h —m	38	0,5	
12h 2m	36	0	die Kontraktionen sind kaum noch zu zählen
12h 4m	35	0	
12h 5m	?	0	Stillstand. Das vergiftete Blut wird durch frisch. ersetzt, das Herz erholt sich aber nicht.

IV. wie III.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
12h 50m	40	2,5	Der Apparat enthält 50 ccm Blut.
12h 55m	40	2,2	
—	—	—	dem Blute werden 2 mg Cephaëlin zugesetzt. (1 : 25000)
1h —m	39	2,5	
1h 5m	38	2,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	es werden noch 3 mg zugesetzt. (1 : 10000)
1h 10m	36	2,2	
1h 12m	35	2,0	
1h 14m	34	1,5	die Kontraktionen werden oberflächlich.
1h 17m	33	1,0	
1h 20m	33	0	
1h 22m	30	0	
1h 25m	28	0	die Kontraktionen sind nur mit grosser Mühe zu zählen.
1h 27m	28	0	
—	—	—	das vergiftete Blut wird durch frisches ersetzt.
1h 30m	29	0	
1h 32m	28	0	
1h 33m	?	0	die Kontraktionen sind nicht mehr zu zählen.

V. Mit Kaninchenblut, sonst wie III.

Zeit	Kontraktionen.	Qualität	Bemerkungen.
10h 30m	32	5,2	Der Apparat enthält 50 ccm Blut
10h 35m	35	5,0	
10h 40m	36	5,0	
—	—	—	dem Blute werden 5 mg Cephëlin zugesetzt. (1 : 10000)
10h 45m	35	4,0	
10h 47m	26	3,7	
10h 50m	16	3,5	
10h 53m	12	3,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	reines Blut.
10h 58m	17	5,0	
11h —m	16	5,0	
11h 5m	20	4,5	
11h 10m	28	4,5	
11h 12m	32	5,0	
—	—	—	vergiftetes Blut 1 : 10000
11h 14m	32	5,2	
11h 16m	32	5,0	
11h 20m	16	3,5	
11h 22m	15	2,0	
11h 24m	13	0	oberflächlich.
11h 26m	3	1,0	ausser den 3 kräftigen Kontraktionen konnte
11h 28m	?	—	man einige ganz oberflächliche wahrnehmen.
11h 30m	?	—	nicht zu zählen.

Durchströmungsversuche mit den Extrakten der Carthagena- und Rio-Ipecacuanha.

VI. Es wird verdünntes Kalbsblut (60 : 40) angewendet und Extrakt der Carthagena-Ipecacuanha, von welchem 1 ccm = 0,1 g der Droge entspricht.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
11h 15m	45	3,8	der Apparat enthält 50 ccm Blut.
11h 20m	40	4,5	
11h 25m	36	4,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	dem Blute werden 2 ccm Extrakt der Carthagena-Ipec.zugesetzt.
11h 30m	22	2,0	
11h 32m	—	—	nur Vorhofskontraktionen.
11h 35m	—	—	Zusatz von 1 mg Atropin bleibt ohne Erfolg.
11h 40m	—	—	neues Blut, anfangs ohne Erfolg, nach 10 Min. treten einzelne Kontraktionen auf, jedoch sehr unregelmässig in Bezug auf Folge und Intensität. Das Herz erholt sich auch nach weiteren 10 Min. nicht.

VII. wie VI., jedoch mit Schweineblut.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	Bemerkungen.
2h 45m	41	4,0	der Apparat enthält 55 ccm Blut.
2h 50m	43	4,2	
2h 55m	43	4,5	
—	—	—	Zusatz von 0,5 ccm Extrakt der Carth.-Ipec.
3h —m	41	4,8	
3h 5m	41	5,0	
3h 10m	28	4,2	
3h 12m	15	3,0	unregelmässige Kontr.
3h 14m	17	3,0	
3h 16m	18	3,5	
3h 20m	19	3,5	
3h 25m	18	3,5	

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	frisches Blut
3h 30m	17	3,8	
3h 35m	16	3,5	
—	—	—	das Blut wird mit Luft geschüttelt.
3h 40m	36	3,0	
3h 45m	38	3,0	
3h 50m	38	3,0	
—	—	—	Zusatz von 0,5 ccm Extrakt
3h 55m	34	2,0	
3h 58m	17	2,0	unregelmässig
4h —m	18	2,5	
4h 5m	11	2,0	
4h 10m	13	2,0	
4h 15m	12	2,0	die Kontr. werden ganz oberflächlich.
4h 25m	?	—	

VIII. Mit Schweineblut und Extrakt der Rio-Ipecacuanha.

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen
11h 45m	45	3,6	Der Apparat enthält 50 ccm Blut
11h 50m	46	4,0	
11h 55m	46	4,5	

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	Zusatz von 0,5 ccm Extr. der Rio-Ipecac.
12h —m	41	5,0	unregelmässig
12h 2m	47	5,5	
12h 4m	48	5,0	die Kontr. werden wieder regelmässig
12h 6m	48	5,0	
12h 8m	48	5,0	
12h 10m	48	5,0	
—	—	—	weiterer Zusatz von 0,5 ccm Extrakt
12h 14m	40	4,8	unregelmässig
12h 16m	25	5,0	
12h 18m	24	4,8	
12h 21m	21	4,8	
12h 25m	20	4,6	
12h 30m	19	3,5	
12h 35m	17	3,0	
12h 40m	?	—	die Kontraktionen werden ganz oberflächlich

IX. Mit verdünntem Hammelblut und Psychotrin.

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
12h 43m	20	4,0	Der Apparat enthält 50 ccm Blut
12h 50m	21	4,6	
12h 53m	21	4,5	

Zeit	Kontrak-tionen	Quantität	Bemerkungen.
—	—	—	dem Blute wird 1 mg Psychotrin zugesetzt (1 : 25000)
12h 57m	20	5,0	
1h —m	21	5,6	
1h 2m	22	5,6	
1h 8m	22	6,0	
—	—	—	weiterer Zusatz von 1 mg Psychotrin (2 : 25000)
1h 12m	21	5,5	
1h 14m	22	5,8	
1h 20m	21	6,5	
1h 25m	20	6,0	
3h 5m	23	4,8	
3h 15m	25	5,0	
3h 20m	25	5,0	

Herzversuche am gefensterten Frosch.

X. Mit Emetin.

Ein kräftiger Frosch wird aufgebunden und gefenstert.

Zeit	Anzahl der Herzkontrak-tionen in ½ Minute	Bemerkungen.
11h 35m	28	
11h 40m	27	
—	—	0,02 g Emetin subkutan
11h 42m	26	
11h 45m	26	
11h 48m	26	
11h 50m	—	energische Befreiungsversuche

Zeit	Kontrak-tionen	Bemerkungen.
11h 51m	15	unregelmässig
11h 54m	12	
11h 55m	11	die Kontr. werden allmählich peristaltisch
12h —m	7	
12h 5m	5	auf jede Ventrikelkontr. folgen 2 bis 3 Vorhofskontr.
12h 10m	4	Befreiungsversuche
12h 15m	4	die Kontr. werden immer oberflächlicher
12h 20m	1	
12h 22m	—	nur Vorhofskontraktionen
12h 33m		1 mg Atropin subkutan, ohne Erfolg
12h 45m	0	nur Vorhofskontraktionen. Dabei atmet das Tier aber noch ganz kräftig und bewegt sich, soweit die Fesseln es erlauben.
1h —m	0	die Atmung stockt von Zeit zu Zeit.
1h 10m	0	Befreiungsversuch
1h 15m	0	1 Tropfen Atropin (1 : 1000) wird aufs Herz appliziert.
1h 20m	0	kein Erfolg. Der Frosch wird losgebunden, vermag seine Extremitäten gut anzuziehen. Vergebliche Hüpfversuche.
2h 30m	0	seltene Vorhofskontraktionen. Die Extremitäten werden nicht mehr angezogen, doch reagiert das Tier noch sowohl auf mech. als auf elektr. Reiz.

XI. Mit Cephaëlin in gleicher Weise wie X.

Zeit	Kontraktionen in in ½ Min.	Bemerkungen.
10h 45m	20	
10h 50m	23	
—	—	0,02 g Cephaëlin subkutan.
10h 55m	23	
10h 58m	23	
11h —m	23	
11h 2m	17	unregelmässig.
11h 3m	12	
11h 4m	12	
11h 5m	11	die Kontr. werden peristaltisch.
11h 8m	10	
11h 10m	10	
11h 15m	7	
—	—	1 mg. Atropin subkutan.
11h 20m	7	
11h 25m	6	
11h 30m	6	Atmung anhaltend gut.
11h 40m	6	das Tier wird losgebunden, zieht die Extremitäten an, das zuerst injizierte Hinterbein bleibt jedoch ausgestreckt.

4. Lokale Wirkung des Ipecacuanha-Alkaloide auf Schleimhäute und subkut. Gewebe.

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanha-Alkaloide in den Konjunktivalsack haben selbst bei so geringer Konzentration, wie 1 : 500, bei meinen Versuchen regelmässig heftige Entzündung hervorgerufen, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzte. Das Cephaëlin scheint in dieser Beziehung intensiver zu wirken, als das Emetin. Im subkutanen Gewebe dagegen habe ich bei den Sektionen an der Injektionsstelle niemals eine nennenswerte Entzündung wahrnehmen können.

Wir kommen also zu dem merkwürdigen Ergebnis, dass unsere Alkaloide nicht nur für Nerven und Muskel, sondern auch für das Unterhautzellgewebe bei direkter Berührung indifferent sind, während die Schleimhaut der Konjunktiva schon auf das Einträufeln von 0,2 %igen Lösungen mit heftiger Entzündung reagiert. Wir werden sehen, dass die Magenschleimhaut sich ähnlich empfindlich zeigt.

5a. Die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Kaltblüter.

Die an Winterfröschen (Rana esculenta) angestellten Versuche ergeben im allgemeinen dieselben Resultate wie sie Podwyssotzki für das Emetin angegeben hat und zeigen, dass die Wirkung des Cephaëlins von der des Emetins nur ganz unbedeutend abweicht. Sie besteht in einer sehr allmählich sich ausbildenden allgemeinen Paralyse, welcher keine Reizerscheinungen

vorausgehen. Brechbewegungen sind allerdings abweichend von den Beobachtungen Podwyssotzkis in einigen Fällen konstatiert worden. Als absolut tötlich habe ich eine weit grössere Dosis, über 0,02 g pro Tier gefunden, und zwar ist sie für Emetin wie Cephaëlin nicht wesentlich verschieden. Im übrigen verweise ich auf die nachfolgenden Versuchsprotokolle.

Versuche.

A. Emetin.

Frosch Ia. Gewicht 53, 5 g.

22. IV. 11h 30′ vorm. erhält 0,005 g Emetin subkutan (als salzsaures Salz).
1h 30′ nachm. vollkommen munter. Andauernd munter bis zum nächsten Tage.

23. IV. 10h 15′ vorm. 0,01 g Emetin subkutan.
11h 15′ » munter.
1h 30′ nachm. vollkommen munter bis zum nächsten Tage.

24. IV. 9h 45′ vorm. 0,015 g Emetin subkutan.
10h 15′ » etwas matt.
11h 30′ » munter bis zum nächsten Tage.

26. IV. 11h 30′ vorm. 0,02 g Emetin subkutan, wird gleich darauf sehr ruhig.
12h 30′ nachm. sehr matt.
1h 30′ » verträgt Rückenlage.
6h 10′ » äusserst matt, reagiert aber noch auf mechanische Reize.

27. IV. 9h 15′ vorm. reagiert auf mech. Reize fast garnicht und auf elektrische nur sehr schwach.

11h vorm. das Herz wird freigelegt, steht vollkommen still. Nach Applikation von 0,001 g Atropin treten noch einmal regelmässige Kontraktionen ein.

29. IV. 11h vorm. nur schwache und seltene Vorhofskontr.

Sectionsbefund: Der Magen erscheint normal, die Darmschleimhaut besonders im mittleren Drittel gerötet. Im Abstrichpräparat der Darmschleimhaut ist keine auffallende Diapedese von roten oder weissen Blutkörperchen zu konstatieren. Im gehärteten Nierenschnittpräparat ist deutlicher Schwund der gewundenen Kanälchen mit Chromatolyse nachweisbar.

Frosch IIa. Gewicht 48,0 g.

25. IV. 11h 30′ vorm. 0,015 g Emetin subkutan.
12h 30′ nachm. matt.
1h 30′ » verträgt Rückenlage.
4h 30′ » tot.

Die Sektion ergiebt keine Veränderungen im Verdauungskanal.

Frosch IIIa. Gewicht 58,5 g.

29. IV. 12h 15′ nachm. 0,02 g Emetin subkutan.
1h 30′ » munter.
3h 30′ » macht Würgbewegungen.
4h 30′ » munter bis zum nächsten Tage.
30. IV. 10h 30′ vorm. 0,025 g Emetin subkutan.
11h 15′ » sehr matt, lässt sich auf den Rücken legen.
12h 15′ nachm. reagiert nicht auf mech. Reize.
2h » tot.

Sektionsbefund: Magenschleimhaut normal, Darmschleimhaut im oberen Abschnitt gerötet, im Abstrichpräparat ist Diapedese nachweisbar.

Frosch IVa. Gewicht 59,5 g.

30. IV. 4h 30′ nachm 0,025 g Emetin subkutan.
5h 30′ » matt, befreit sich kaum aus der Rückenlage.
6h 30′ » verträgt Rückenlage, reagiert auf mech. Reize nicht prompt.
1. V. 10h vorm. tot.

Sektionsbefund: Der ganze Verdauungstractus ist hyperämisch, das Abstrichpräparat zeigt deutlich Diapedese.

Frosch Va. Gewicht 45 g.

1. V. 11h 5′ vorm. 0,025 g Emetin subkutan.
11h 30′ » matt, verträgt Rückenlage.
12h 10′ nachm. sehr schwach, keine prompte Reaktion.
1h 15′ » tot.

Sektionsbefund: Normale Beschaffenheit der Magen- und Darmschleimhaut.

Frosch VIa. Gewicht 56 g.

1. V. 3h 20′ nachm. 0,025 g Emetin subkutan.
4h 5′ » matt, verträgt Rückenlage.
5h 10′ » Würgbewegungen.
6h 15′ » tot.

Die Sektion ergiebt geringe Rötung der Darmschleimhaut.

B. Cephaëlin.

Frosch Ib. Gewicht 54 g.

22. IV. 11h 30′ vorm. 0,005 g Cephaëlin subkutan.
1h 30′ nachm. etwas matt.
5h 10′ » reagiert prompt auf mech. Reize, andauernd munter bis zum nächsten Tage.
23. IV. 10h 15′ vorm. 0,01 g Cephaëlin subkuran.
11h 15′ » matt

1h nachm. sehr matt, verträgt Rückenlage, reagiert aber noch prompt.
4h 15′ » befreit sich aus der Rückenlage
6h 15′ » munter.
24. VII. 9h 45′ vorm. 0,015 g Cephaëlin subkutan.
10h 15′ » sehr matt, verträgt gut Rückenlage, reagiert nicht prompt.
11h 30′ » keine Atembewegungen.
12h 30′ nachm. tot.

Sektionsbefund: Die Schläumhäute des mittleren Drittels des Dünndarms sind schwach gerötet, die des Magens und Ösophagus sind unverändert

Frosch IIb. Gew.: 46,5 g.

25. IV. 11h 30′ vorm. 0,015 g Cephaëlin subkutan.
12h 30′ nachm. etwas matt.
1h 30′ » andauernd munter bis zum nächsten Tage.
26. IV. 11h 30′ vorm. 0,02 Cephaëlin subkutan.
12h 30′ nachm. sehr matt, verträgt gut Rückenlage.
3h 10′ » anscheinend tot, reagiert aber noch von Zeit zu Zeit auf elektr. Reize.
6h 15′ » sehr matt.
27. IV. andauernd matt.
28. IV. munter
29. IV. 12h 15′ nachm. vollkommen frisch, erhält 0,02 g Cephaëlin subkutan.
12h 45′ » lässt sich auf den Rücken legen.
1h 30′ » sehr matt, reagiert nur selten.
3h 10′ » reagiert nicht mehr, das Herz steht still.

Sektionsbefund: Magen frei, Schleimhäute im oberen Drittel des Darmes gerötet. An der Injektionsstelle, obwohl dreimal injiziert, keine Entzündung wahrnehmbar. Das gefärbte Dauerpräpa-

rat der Niere zeigt in vielen Kanälchen ein Exsudat (Cylinder). Im Leberpräparat sind die Kerne verdächtig.

Frosch IIIb. Gew.: 30,5 g.

29. IV. 4h nachm. 0,025 g Cephaëlin subkutan
5h » sehr schwach.
6h » tot.

Sektionsbefund: Keine Veränderungen.

Frosch IVb. Gew.: 56,5 g.

30. IV. 10h 40′ vorm. 0,025 g Cephaëlin subkutan.
2h nachm. matt
4h » verträgt Rückenlage.
6h » andauernd matt.
1. V. 11h vorm. sehr matt.
6h nachm. anscheinend tot, reagiert noch bisweilen auf stärkeren Reiz.
2. V. 4. V. andauernd sehr matt, wird getötet.

Sektionsbefund: Ganz geringe Rötung der Darmschleimhaut. Im Abstrichpräparat ist eine Diapedese von Blutkörperchen nicht deutlich nachweisbar.

Frosch Vb. Gew.: 64 g.

1. V. 11h vorm. 0,025 g Cephaëlin subkutan.
1h nachm. verträgt Rückenlage.
6h » sehr matt, reagiert aber prompt.
2. V. 11h » tot.

Sektionsbefund: Minimale Rötung der Darmschleimhaut im oberen Drittel.

Frosch VIb. Gew.: 59 g.

2. V. 11h 45′ vorm. 0,03 g Cephaëlin subkutan.
1h nachm. sehr schwach.
2h 15′ » tot.

Sektionsbefund normal.

5b. Die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Warmblüter.

Die an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden mit Riedel'schen und Merck'schen Präparaten angestellten Versuche haben in Bezug auf die Emetinwirkung im wesentlichen dasselbe Ergebnis, wie es Podwyssotzki und seine Vorgänger angegeben haben. Es erscheint mir daher überflüssig die Wirkungserscheinungen noch einmal zu rekapitulieren, ich verweise vielmehr auf den meiner Arbeit vorangehenden historischen Teil und auf die nachfolgenden Protokolle. Neu, oder vielleicht weniger bekannt, dürfte dagegen der Vergleich der Wirkung des Cephaëlins mit der des Emetins sein. Die Versuche haben ergeben, dass die Wirkung im allgemeinen dieselbe ist. In beiden Fällen gehen die Tiere an Herzparalyse zu Grunde. Die letale Dosis habe ich für Emetin auf 0,057 g, für Cephaëlin auf 0,032 g pro kg. des Versuchstieres berechnet. Beide Alkaloide bewirken fast gleiche Veränderungen der Organe, nur sind die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. Lungenaffektionen habe ich bei Emetinvergiftung nicht beobachtet, dagegen konnten bei Tieren, die durch Cephaëlin vergiftet wurden, in zwei Fällen Blutextravasate an der Lunge nachgewiesen werden. Auch die Nieren werden vom Cephaëlin mehr angegriffen als vom Emetin, während die Entzündung des Digestionstraktus nicht nennenswerte Unterschiede zeigte. Im

Harn konnte keins der beiden Alkaloide mit Bestimmtheit nachgewiesen werden.

Am interessantesten ist der Vergleich der emetischen Wirkung der beiden Alkaloide. Das Cephaëlin wirkt in dieser Beziehung, wie bereits Paul u. Cownly gezeigt haben, bedeutend stärker als das Emetin; selbst der Unterschied der Extrakte der emetinreicheren Rio-Ipecacuanha und der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha ist so eklatant (cf. die Hundeprotokolle), dass es opportun erscheinen dürfte, um Emesis zu erzielen, die leider durch die neue Ausgabe des Arzneibuches verpönte Carthagena-Ipecacuanha anzuwenden, während bei der Verwendung als Expectorans gegen die Rio-Ipecacuanha kein Einspruch erhoben zu werden braucht.

Einige wenige Versuche mit Psychotrin haben erwiesen, dass diesem Alkaloid keine emetische Wirkung zukommt. Ein kleiner Hund (3,5 kg) hat mehrere Tage hintereinander Dosen von 1 bis 5 cg per os erhalten, ohne irgend welches Unbehagen zu äussern, auch subkutane Applikationen von 1 cg waren ohne Erfolg. Die letale Dosis für Meerschweinchen von ca. 500 g Gewicht liegt zwischen 0,01 und 0,015 g. Der Sektionsbefund ist negativ.

Versuche an Kaninchen.

A. Emetin.

Kaninchen I a. Gewicht: 1800 g.

8. V. 4h —' nachm. 0,04 g Emetin subkutan. Im Verhalten keine Änderung.

9. V. 11h 15' vorm. 0,05 g Emetin subkutan. Verhalten den ganzen Tag über ohne Besonderheiten.

10. V. 8h morg. tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund: Im Magen ist nur der Pylorus verändert, der übrige Teil der Schleimhaut ohne jede Spur von Reizung, nicht gerötet; der Pylorus dagegen in erheblichem Grade und ziemlich ausgedehnt gerötet und geschwollen, die Submukosa verdickt und ödematös. In dem unserem Duodenum entsprechenden Teil des Darmes einzelne stecknadelkopfgrosse Rötungen der Schleimhaut; etwa 30 cm. weiter unten, am ersten Plaque, wiederum erhebliche Rötungen der Umgebung und Schwellung des Plaques. Am zweiten Plaque ist die Rötung auch noch wahrnehmbar, jedoch geringer als am ersten, auch die Schwellung ist geringer. Ein gleiches Bild zeigen die unteren Plaques und deren Umgebung.

An der Milz ist nichts Besonderes wahrzunehmen.

Der Dickdarm ist nicht gerötet, der Inhalt fest wie bei einem ganz normalen Tier. Der Blinddarm bietet auch nichts Abnormes, enthält eine reichliche Menge Grünfutter. Der Wurmfortsatz ist völlig normal.

Die Lungen sind nicht entzündet, sondern prachtvoll ziegelrot.

Kaninchen II a. Gew. 1145 g.

19. V. 10h vorm. 0,05 g Emetin subkutan. Verhalten völlig normal.

11. V. morgens tot in halb sitzender Lage.

Sektionsbefund: Die Bauchdecken sind stark vorgetrieben der Magen übermässig mit normalem Inhalt angefüllt, die Pylorusgegend diffus gerötet, an zwei Stellen erheblich intensiver. Im Dünndarm eine mässige Quantität auffallend wässrigen Inhalts. Etwa 25 cm. vom Pylorus entfernt befindet sich eine Rötung der gesamten Schleimhaut in einer Ausdehnung von ca. 15 cm. Die übrige Darmschleimhaut zeigt nichts Auffallendes. Auch die Plaques sind normal. Die Harnblase ist mässig angefüllt, im Harn ist Emetin mit Sicherheit nicht nachzuweisen. An der Injektionsstelle ist keine Rötung wahrzunehmen. Im mikroskopischen Dauerpräparat zeigen sämtliche Abdominalorgane normales Verhalten.

B. Cephaëlin.

Kaninchen I b. Gew. 2200 g.

9. V. 11h 15′ vorm. 0,05 Cephaëlin subkutan. Verhalten normal, Appetit gut; bringt am 12. V. fünf Junge zur Welt.

13. V. morgens tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund: Der Magen ist von ganz normaler Beschaffenheit. Im mittleren Drittel des Dünndarms findet sich eine Menge blutigen Inhalts (fast reines Blut). Die Schleimhäute sind bis auf wenige tiefrote Punkte gleichmässig blutig verfärbt; die Plaques erscheinen etwas mehr imbibiert; der übrige Darm zeigt nichts Abnormes. Die linke Niere ist normal, in der rechten eine kleine subkapsuläre Blutung. Eine kleine Blutung befindet sich auch am unteren Rande der linken Lunge. Im Harn war Cephaëlin mit Sicherheit nicht nachzuweisen.

Kaninchen II b. Gew.: 1150 g.

13. V. 4h nachm. 0,05 g Cephaëlin subkutan. Verhalten unverändert.

17. V. morgens tot, mit angezogenen Extremitäten auf der Seite liegend.

Die Sektion ergiebt bis auf zwei linsengrosse schwarze

Hämorrhagieen in der Pylorusgegend der Magenschleimhaut normale Verhältnisse. Im Harn reichlich Eiweiss und Cylinder. Im gefärbten Trockenpräparat sieht man, sowohl auf dem Längs- als Querschnitt der Harnkanälchen, die Lumina ausgefüllt mit Cylindern aus homogener Masse, in welchen an einzelnen Stellen Kerne und ganze Epithelzellen eingebacken sind. Sammelröhren Henlesche Schleifen und das Labyrinth machen in dieser Beziehung keinen Unterschied. Ausserdem zeigen an vielen Stellen, auch wo Cylinder vorhanden sind, die Kerne der Epithelzellen eine krankhafte Veränderung, und zwar handelt es sich um Verkleinerung, unregelmässige Gestaltung und dunklere Färbung derselben; oft sieht man sie nur noch als kleine schwärzliche Bröckelchen. Die Glomeruli sind da, wo sie einen deutlichen Kapselraum erkennen lassen, meist normal, an manchen Stellen hat Blutaustritt in die Harnkanälchen stattgefunden, diese Blutkörperchen sind in ihrer Gestalt erhalten. In der Leber zeigen viele Läppchen, neben ganz normalen, hochgradige Nekrose bis zum völligen Detritus der Leberzellen und ihrer Kerne. In der Lunge an einzelnen Stellen Blutaustritt. Die übrigen Organe sind normal.

Versuche an Igeln.

A. Emetin.

Igel Ia. Gewicht 850 g.

15. VII. 5h 20′ nachm. 0,02 g Emetin subkutan. Befindet sich wohl.
16. VII. 5h — » nochmals 0,02 g subkutan. Wird am folgenden Tage sehr ruhig, nimmt keine Nahrung auf.
17. VII. 5h — nachm. tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund: Die ganze Magenschleimhaut, besonders im Pylorusteil stark gerötet, noch mehr der Dünndarm, jedoch nur in den oberen Partien, daselbst ist auch der Darminhalt blutig gefärbt. Der Dickdarm ist normal. Die Nieren zeigen nichts Abnormes. Milz normal, Lunge frei.

Im gefärbten Trockenpräparat erscheint der Magen wenig hyperämisch, der Dünndarm reichlich.

In der Niere sind die Glomeruli und die Kapseln normal. Das Blut in den Blutgefässen ist normal, aber in einzelnen Harnkanälchen, und zwar Henleschen Schleifen und gewundenen Kanälchen, befindet sich blutiger Inhalt, Tröpfchen fehlen. Cylinder sind namentlich auf den Querschnitten grösserer Kanälchen und Sammelröhren wahrnehmbar, sie sind homogen und schliessen keine epithelialen Gebilde ein.

In den anderen Organen sind keine Veränderungen nachweisbar.

B. Cephaëlin.

Igel Ib. Gewicht 1000 g.

15. VII. 5h 20′ nachm. 0,02 g Cephaëlin subkutan. Nach 24 Stunden Wohlbefinden.

16. VII. 5h —′ nachm. nochmals 0,02 g subkutan. Nächsten Morgen sehr matt.

17. VII. 5h —′ nachm. tot in liegender Haltung.

Sektionsbefund: Magenschleimhaut in ganzer Ausdehnung stark gerötet, desgleichen der ganze Dünndarm, nach dem Dickdarm zu abnehmend. Auch im Innern Blutextravasate. Nieren etwas hyperämisch. Die anderen Organe sind normal.

Mikroskopisch, im gefärbten Trockenpräparat, erscheinen die Kapseln der Glomeruli sämtlich frei, auch die Glomeruli selbst zeigen keine Veränderung. In den gewundenen Kanälchen sieht man an vielen Stellen im Protoplasma runde, braune Gebilde, welche den Eindruck von erstarrten Tröpfchen von aufgelöstem Blutfarbstoff machen (Tröpfchen). In den Gefässen sind die Blutkörperchen alle erhalten und erscheinen normal. Eigentliche Cylinder sind nirgends vorhanden. Demselben Befund hat man in verschiedenen Schnitten unabhängig von der Färbungsmethode. Im Magenpräparat Hyperämie der Schleimhaut. Darm hyperämisch, Zotten strotzend gefüllt. Leber normal.

Versuche an Hunden.

A. Zuführung der Alkaloide per os.

Hund I a, Gewicht 4 kg bekommt 0,005 g Emetin in Substanz unter gehacktes Fleisch gemischt. Nach 4 Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund I b, Gewicht 5 kg bekommt 0,005 g Cephaëlin unter gleichen Bedingungen wie I a. Nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

Nach 4 Tagen bekommt umgekehrt Hund Ia 0,005 g Cephaëlin, darauf nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt. Hund Ib bekommt 0,005 g Emetin, darauf Schnupfen, aber kein Erbrechen.

B. Zuführung der Alkaloide subkutan.

Hund II a. Gew. 7,5 kg erhält 0,005 g Emetin subkutan ohne Erfolg.

Hund II b. Gew.: 7 kg erhält 0,005 g Cephaëlin subkutan. Nach 2 Stunden wiederholtes Würgen und Schlucken.

Hund II a. erhält am folgenden Tage 0,01 g subkutan. Nach 1½ Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund II b erhält in gleicher Weise 0,01 g Cephaëlin. Nach 20 Minuten Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

C. Versuche mit den Extrakten der Rio- und Carthagena-Ipecacuanha.

Hund III a Gew.: 4 kg erhält Rio-Extrakt entsprechend ½ g der Droge per os ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 g gleichfalls ohne Erfolg.

Hund III b. Gew.: 5 kg erhält Carthagena-Extrakt entsprechend ½ g der Droge ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 g der Droge, darauf heftiges Erbrechen.

6. Schlussergebnis.

Das meiner Arbeit nachgestellte Verzeichnis der Litteratur über die Ipecacuanhawurzel und ihre Alkaloide, welches, so umfangreich es auch ist, noch keineswegs erschöpft sein dürfte, zeigt deutlich genug, dass für mich kein ertragreiches Arbeitsfeld übrig bleiben konnte. Es ist daher wohl selbstverständlich, dass ich trotz meiner zahlreichen Versuche nur sehr wenig Neues eruiert habe. Das war aber auch nicht meine Absicht; meine Aufgabe war vielmehr die beiden bisher bekannten Alkaloide der Ipecacuanhawurzel neben einander zu prüfen und ihre Wirkungen mit einander zu vergleichen, was meines Wissens bisher, in diesem Umfange wenigstens, nicht geschehen ist.

Die toxikologischen Erscheinungen, welche durch das Emetin der früheren Autoren hervorgerufen werden, sind längst bekannt; meine Versuche haben ergeben, dass die Wirkung des Cephaëlins sich in qualitativer Hinsicht von der des Emetins im engeren Sinne fast in keinem Punkte unterscheidet. Beide Alkaloide wirken reizend auf die Schleimhäute, daher ist es erklärlich, dass in den Apotheken die mit dem Pulverisieren der Ipecacuanhawurzel beschäftigten Personen in vielen Fällen von Konjunktivitis, Schnupfen, Husten etc.[1] befallen wurden. Eine Reizwirkung auf das subkutane Gewebe, wie sie von verschiedenen Autoren in Bezug auf das Emetin

[1]) Gottstein, Breslauer ärztl. Zeitschr. 1881 Nr. 15.
Prieger, Rust's Magaz. Bd. XXXII p. 182.
Thamhayn, Journ. of Pharmakodyn. Bd. I. p. 397.

angegeben wird, habe ich bei meinen Versuchen vermisst, es war in keinem Falle an der Injektionsstelle eine Entzündung wahrzunehmen, auch haben die Tiere nie unmittelbar nach der subkut. Applikation auffallendes Unbehagen gezeigt. Dies Ergebnis ist sehr bemerkenswert, denn es lehrt uns, dass Substanzen, welche für Schleimhäute sehr starke Reizmittel sind, deshalb noch nicht ohne weiteres auch als starke Reizmittel des Unterhautzellgewebes angesehen werden dürfen. Unsere zwei Mittel sind demnach also mit einer spezifischen, nur die Schleimhäute irritierenden Kraft begabt.

Beide Alkaloide sind Herzgifte. Die vergiftete Tiere gehen an Herzlähmung zu Grunde; doch haben die Versuche am isolierten Froschherzen ergeben, dass sich die beiden Alkaloide in Bezug auf die Herzwirkung, sowohl hinsichtlich der Intensität, als auch der Qualität von einander unterscheiden. Das Emetin schädigt das Herz schon in einer viel kleineren Dosis als das Cephaëlin and beeinträchtigt mehr die Schlagfolge, durch das Cephaëlin dagegen wird die Frequenz der Herzkontraktionen nicht so bedeutend herabgesetzt, doch werden sie flacher, und infolge dessen sinkt der Blutdruck.

Die charakteristischen Darmerscheinungen, Entzündung und Ekchymosierung der Schleimhäute, werden durch beide Alkaloide ohne merklichen Unterschied hervorgerufen; die deletäre Wirkung auf die Nieren scheint aber dem Cephaëlin mehr eigentümlich zu sein. Auf welchem

Wege die Alkaloide ausgeschieden werden, habe ich ebensowenig mit absoluter Sicherheit nachweisen können wie meine Vorgänger, und dieses wird wohl noch lange eine offene Frage bleiben müssen, da einstweilen noch keine Bestimmungsmethode existiert, gegen die sich durchaus nichts einwenden liesse.

Eine viel umstrittene Frage ist auch die nach der Wirkung der Ipecacuanha auf die Lunge. Nach der Vergiftung durch Cephaëlin habe ich zwar in zwei Fällen ganz unbedeutende Blutextravasate beobachtet, nach der Emetinvergiftung aber fand ich die Lunge stets frei von pathologischen Erscheinungen, entgegen den Angaben von Podwyssotzky,[1] der unter den Lungenaffectionen als Folge der Emetinvergiftung »hochgradiges Oedem und rote Hepatisation« hervorhebt. Sollte dieses wirklich eine spezifische Wirkung des Emetins sein, dann bliebe es mir unverständlich, wie man die Ipecacuanha mit Erfolg bei Pneumonie anwenden kann, wo sie die Lunge von der übermässigen Blutzufuhr entlasten (décongestioner) soll.[2]

Der interessanteste und wichtigste Unterschied zwischen den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel bezieht sich auf ihre emetische Wirkung. Erbrechen rufen beide hervor, mag man sie per os oder subkutan applizieren, aber das

[1]) Podwyssotzki, Archiv für exp. Pathol. u. Pbarm. Bd. XI. p. 246.

[2]) Perreau, Du traitement de la pneumonie etc. cf. Litteraturverzeichnis.

Cephaëlin macht, worauf bereits Paul u. Cownley[1] hingewiesen haben, dem Emetin den Rang als Emeticum ganz entschieden streitig. Die Ergebnisse meiner Versuche (cf. Hundeprotokolle) liefern so deutliche Beweise dafür, dass sich schwerlich wird etwas dagegen einwenden lassen. Als Emeticum verdient demnach das Cephaëlin den ersten Platz, während das Emetin als Expektorans vorzuziehen ist. Hieraus folgt, dass man auch zwischen den beiden in Betracht kommenden Ipecacuanhawurzeln einen Unterschied machen muss. Das Arzneibuch für das Deutsche Reich schreibt in seiner IV. Ausgabe für die Grösse der Stärkekörner der offizinellen Radix Ipecacuanhae ein Mass vor, welches 0,012 mm nicht übersteigen darf; da nun die Stärkekörner der Carthagena-Ipecacuanha grösser sind, so wird diese Wurzel ausgeschlossen[2], obwohl sie, ganz abgesehen vom Cephaëlingehalt, eine Berechtigung zur Existenz neben der Rio-Ipecacuanha hätte. Es ist von verschiedenen Seiten gegen die Ausschliessung dieser Wurzel protestiert worden, da man nachgewiesen hat, dass die Carthagena-Ipecacuanha in den besseren Sorten nicht nur einen höheren Gehalt an Gesamtalkaloiden aufweist, sondern dass sie selbst in Bezug auf den Emetingehalt der Rio-Ipecacuanha nicht nachsteht[3].

[1]) Paul u. Cownley, The Chemistry of Ipecacuanha. American. Journal. of Pharmacy Vol. 73 Nr. 2 u. 3.

[2]) cf. Fischer & Hartwich. Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich IV. Ausgabe. Berlin, 1901 p. 231.

[3]) cf. American Journal of Pharmacy Vol. 73 Nr. 11 (Nov 1901). Handelsber. von Gehe & Co., Dresden-N. Apr. 1901. Pharm. Post. 1901 Nr. 16. Pharm. Ztg. 1901 Nr. 9. Apoth. Ztg. 1901 Nr. 34.

Um den Emetingehalt allein darf es sich aber meiner Meinung nach bei der Wertbestimmung dieser Droge nicht handeln. Die Droge enthält zwei so wichtige Alkaloide, dass sie beide Berücksichtigung finden müssten, und je nachdem das eine mehr in der einen Sorte, das zweite mehr in der anderen vorhanden ist, müsste die eine Wurzel ebensogut wie die andere in den Apotheken vorrätig sein. Nach Paul u. Cownley enthält die Rio-Ipecacuanha 1,45 % Emetin und 0,52 % Cephaëlin, in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 72,14 % Emetin und 25,87 % Cephaëlin; die Carthagena-Ipecacuanha dagegen enthält nach denselben Autoren 0,89 % Emetin und 1,25 % Cephaëlin, das macht in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 40,5 % Emetin und 56,8 % Cephaëlin. Hieraus muss einleuchten, dass die Carthagena-Ipecacuanha entsprechend ihrem mehr als doppelt so grossen Cephaëlingehalt als Emeticum vorzuziehen ist, während die Rio-Ipecacuanha wegen ihres fast doppelt so grossen Emetingehaltes sich besser als Expektorans verwenden lässt.

Auch sei mir an dieser Stelle noch gestattet darauf hinzuweisen, dass dem in der Praxis üblichen altehrwürdigen Infus. Rad. Ipecacuanhae wohl das alkoholische Extrakt der Droge vorzuziehen wäre, da die bei der Herstellung des Präparates schädigende Wirkung der Hitze[1] wegfällt. Die alkohol. Extrakte haben sich bei meinen Versuchen vorzüglich bewährt.

[1]) J. Varges, Beiträge zur Bereitung von Abkoch. und Aufgüssen in d. Apoth., Apoth.-Ztg. 1902 Nr. 15.

Von der Berücksichtigung des Psychotrins bei der Wertbestimmung der beiden Wurzeln dürfte man wohl Abstand nehmen können, da dieses Alkaloid in beiden Sorten nur in ganz geringen Mengen (0,04 bezw. 0,06 % der Droge) vorkommt und weder emetische noch nauseose Wirkung hat.

Litteratur.

Anderson, Über die Anpflanzung von Cephaëlis-Ipecacuanha, Pharm. Journ. and Transact. [3. Ser.] I, 5. V, 170.

Arndt, E. M., Über Brechwurzel und Emetin, Apoth.-Ztg. V. (1890), 780.

Attfield, Ipecacuanha und Psychotria emetica. Journ. de chimie méd. [5. Sér.] X p. 118. Mars 1870.

Aublet, Plantes de la Guyane I (1775) 157.

Barnes, Pharm. Journ. XV (1884) 515.

Bazin, Leçons sur les affect. cut. artif. Paris 1862 p. 106.

Beauvisage, Bulletin de la société bot. de Lyon 1889: L'inuline dans les Jonidium 16 pp. 1 pl.

Beckurts, H. Emetingehalt d. Ipecacuanha. Apoth.-Ztg. 1894, 750; Pharm.-Ztg. 1894, 676; Pharm. Centralh. 1894, 566.

Bernabei, C., L'ipecaquana nell'intossicazioni bacteriche dell'apparato digerente. Bullett. della Soc. Lancis. degli Osped. di Roma Anno XII. p. 195. cf. Virchow-Hirsch Jahresbt. 1893 I p. 420.

Binz, C., Vorlesungen über Pharmakol. II. Aufl. Berlin 1891, p. 632.

Bird, T. C. J., Über die Bestimmung des Emetins mit Mayerschem Reagens, L'Union pharm. 1892. Nr. 10.

» Darstellung von emetinfreier Ipecacuanha, Chemist and Drugg 1893, 300.

Blunt, Über alkalimetrische Bestimmung des Emetins Pharm. Journ. and Transact. 1890, 809, cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie u. Toxicol. XXV. Jg. 1890 p. 442.

Brettner (Schwerin), »Ipecacuanha-Idiosynkrasie«. Berl. klin. Wochenschr. XIX. 11. 1882. cf. auch Schmidt's Jahrb. Bd. 195, 16, 1882.

Brotero, F. A., Transactions of the Linnean Society VI, London 1802, 137. Description of Callicocca Ipec. Plate XI.

Brühl, W. J., Lehrbuch der Chemie. Braunschweig 1901, Bd. VIII. p. 540.

Brunton, T. L., Handbuch der allgemeinen Pharm. u. Therap. aus dem Engl. übers. von Zechmeister. Leipzig 1893. pp. 59, 269, 279, 384, 417, 450, 471, 494.

Caesar & Loretz, Halle a/S., Handelsbericht 1892, 1894, 1901 cf. auch Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmacie und Toxicol. Jg. XVII, p. 178; Jg. XXIX, p. 188; Apotheker-Ztg. 1901 Nr. 74 p. 652.

Carriger, The use of ipecacuanha in labor., New-York med. Journ. 1879 p. 691.

Cavendoni, Alkaloidgehalt der Ipecacuanha. Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn., Pharmac. u. Toxicol. Jg. XXIII p. 6.

Charbonier, Über eine falsche Ipec. (Jonidium Ipec.) Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn, Pharmac. u. Tox. Jg. XVIII XIX p. 320.

Chouppe, H., Recherches thérapeutiques et physiologiques sur l'ipécacuanha. Paris, Delahaye 1874.

Cloëtta, Lehrb. der Arzneimittellehre. VI. Aufl. Freiburg i. B. 1889 p. 234.

Cripps, R. A. u. Whitby A. Untersuchungen der Ipecacuanhawurzel. Jahresber. über die Fortschr. d. Phar-

macogn., Pharmacie u. Tox Jg. XXIV p 119; Jg. XXVI p. 160; Jg. XXVII 178. The pharmaceutical Journ. and Transactions 1891 Nr. 1105, 130; Yearbook of Pharm. London 1891, 385.

Delieux, Über topische u. dynam. Wirkung der Ipec., Gaz de Paris 1852 Nr. 6.

Dohme, A., Alkaloidgehalt der Ipec. Amer. Pharm. Rundsch. 1894, 227.

Dragendorff, G., Die qualitat. u. quantit. Analyse von Pflanzen u. Pflanzenteilen. Göttingen 1882. p 46. cf. auch Schmidts Jahrb. 140, p 32.

» Die gerichtl.-chem. Ermittelung von Giften. Göttingen 1895, p. 200.

Draper, Ipecacuanha in uterine inertia Edinb. med. Journ 1892, Sept. p. 280. cf. auch Nouv. remèdes 1891 p. 98; 1892 p 562

Dyckworth, Dyce. »Observations upon the action of Ipec. and its alkaloid Emetia.« St. Barthol. Hosp. Reports V p 217 cf. auch Virchow-Hirsch Jahresber. 1869 I 364; Über phys. u. therap. Wirk. cf. St. Barthol. Hosp. Rep. VII p. 91; Schmidts Jahrb. 162 p. 117 (1874).

Eloy, Dictionnaire historique de la médicine. Mons 1787, p. 482.

Ellram, W., Über das Cinchonamin. Dissert. in St. Petersburg 1901 p. 37.

Ewart, J., The treatement of simple and slonghing dysentery by large doses of ipec. Lancet 1884 I p 797 ff.

Farquharson, R. A Guide to Therapeutics III. Aufl. London 1883 p. 248 (IV. amerikanische Aufl. Philadelphia 1889.)

Fischer, B. u. Hartwich, C. Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich. IV. Ausgabe, Berlin 1901 p. 231.

Flückiger, F. A. Pharmakognosie des Pflanzenreichs. III. Aufl. Berlin 1891 p. 421.

» F. A. Wertbestimmung der Ipec. Pharm. Ztg. 31,30; Zeitschr. f. analyt. Chem. XXVIII. Jg. p. 258.

Fränkel, B. »Über den Zusammenhang von Asthma nervosum und Krankheiten der Nase.« Berl. klein. Wochenschrift XVIII 16,17 1882.

Foulkrod, Über die Wirkung des Emet.u. d. Iepc. auf Kaninchen u. Frösche. Philad. Med. Times Vol. 8 Nr. 281 p. 553. cf. auch Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharmac. u. Tox. XIII. Jg 1878 p. 622.

Fromme. Gehaltsbestimmung d. Ipec., Caeser & Loretz Handelsbericht, Sept. 1899. Pharmacogn., Pharmac. und Tox. Jg. XXXIV. p. 147.

Gehe & Comp. Dresden-N. Handelsber. April 1901 p. 40.

Geyger. Emetingehalt verschiedener Ipec.-präparate, Pharm. Ztg. 34. p. 551 (1889) cf. auch Jahresber. über den Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. Jg. XXIV. p. 119.

Gilg, E. »Das Arzneibuch für das Deutsche Reich IV. Ausg. vom Standpunkte des Pharmacognosten«, cf. Berichte d. Deutsch. Pharmac. Gesellsch. XI. Jg. 1901 Nr. 4 p. 186.

Glènard, »Recherches sur l'alcaloide de l'ipéc.« Ann. de Chim. et de Phys. (5) VIII 233.

Gomez, A. B. Memoria sobre Ipecacuanha fusca do Brasil. Lisboa 1801.

Gordin. Prüfung von Radix-Ipecacuanhae, durch Pharm. Ztg. XLVI. Jg. Nr. 45 p. 451. (5. Juni 1901).

Gottstein, Über die Wirk. d. Emet. auf die Respirationsorgane, Breslauer ärztliche Zeitschr. 1881 Nr. 15.

Grandval u. Lajoux, Zur Bestimmung d. Emet. Journ. d. Pharm. et de Chim. 1893, 28 p. 99 ff.

Grasset u. Amblard. Wirkung der Ipec. bei Kaltblütern. Jahresber. für die ges. Medezin 1881 p. 446.

Guareschi. Einlnitung in das Studium der Alkaloide 1896 p. 527.

Guibourt »Histoire abrègé des Drogues Simples« II. Aufl. und »Histoire Naturelle de Drogues Simples III 82 (1850).

Haeser, H. Gesch. der Med. III. Aufl. 4 p. 428.

Hare. Ueber die Kultur der Ipec., Pharm. Journ. Transact. Ser. III Nr. Nr. 913 p. 534. cf. Arch. f. Pharm. XXVI. Jg. p. 226.

Harnack, E. Lehrbuch der Arzneimittellehre. Hamburg und Leipzig 1883 p. 727.

» Apomorphin, Arch. für exp. Path. u. Pharm. II. p. 299; Wirkung der Emetica auf die quergestr. Muskelsubst. ibid. III. p. 44.

Harris. The Lancet 1890, 30. Aug.; Therap. Monatsh. 1893 p. 558.

Herberger u. Jorosiewicz, Über Melonen-Emetin. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacoge. Pharmac. und Tox. XXII. Jg. 1887 p. 70

Helle & Co., Emetingehalt, Pharm. Post. 1892 No. 43.

Helvetius, J. A. Remède contre le cours de ventre. Paris 1688.

» Traité des maladies le plus fréquentes et des remèdes propres à les guérir. Paris 1727.

Henry, M. Versuche in den Pariser Hospitälern. Annal. de Chimie LVII. p. 28 (1806).

Holfert, J. »Der vegetabilische Arzneischatz der Vereinigten Staaten« ref. im Jahresber. über d. Fortschr. der Parmacogn., Pharmac. u. Tox. XXIV. Jg. 1889 p. 119 ff.

Holmes. Über die Ipec. d. engl. Handels, Pharm. Journ. Transact. 1893 p. 209.

Hooper, D. Über den Wert der nicht offic. Teile der Ipec. Drugg. Circul. 1892 durch Pharm. Centralh. 1893, 135.

» Note on Ipecacuanha Cultivation in Jndia. Pharm. Journ. 1899 Nr. 1505.

Husemann, Th. Handbuch der Arzneimittellehre III. Aufl. Berlin 1892 p. 281,

Husemann, Th. u. A. Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862 p. 542.

Husemann, Th. u. A. u. Hilger. Die Pflanzenstoffe in chem., phys., pharm, u, tox. Hinsicht. II. Aufl. Berlin 1884 p. 1360.

Jacquemet. Étude des Ipécacuanhas, de leurs falsifications et des substances végétales qu'on peut leur substituer. Paris 1889.

Johnson, A. L., Emetingehalt der Brechwurzel, ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXV Jg. 1890 p. 157.

Kanthack u. Caddy. The practitionner. May 1893. cf. Mercks Jahresber. 1892 p. 92; 1893 p. 74.

» Über die therap. Wirkung der deemetin Ipec. Virchow-Hirsch Jahresb. Jg. 94, I p. 422.

Keller, C. C. Wertbestimmung der Ipec. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. durch Pharm. Ztg. 38, p. 23.

» Verbindungsfähigk. des Emet. mit Chlorof. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1892 p. 501.

King, Kulturversuche mit Ceph.-Ipec. Pharm. Journ. and Transact. VIII 385 p. 366 cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. u. Tox. XII. Jg. 1877 p. 68.

Kirkby, W., Über die Rio-Ipecacuanha. Pharm. Journ. and Trans. Ser. III Nr. 789, ref. im Arch. f. Pharm. Jg. XXIII 989.

Klinsmann, De Emetino. Berlin 1823.

Kobert, R., »Über den Einfluss versch. pharmakol. Agentien auf die Muskelsubstanz«, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XX 1. p. 22, 1882. cf. auch Schmidts Jahrb. 193 p. 11.

» Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893 p. 346, 93.

Kottmayer, G., Emetinbestimmung der Ipec., Pharm. Post. 1892 Nr. 34 u. 35, auch Pharm. Centralh. 33, 584.

Kremel, A., Die Bestimmung des Emetin. Pharm. Post. 21. p. 151. cf. Arch. f. Pharmacie XXVI. 419.

Kremel, A., Grenzzahlen der Ipecacuanhatinctur. Zeitsch. d. östr. Apoth.-Ver. 1896, 26.

Kuntz-Krause, »Beiträge zur Kenntnis des Emetins« I. Mitteilung Archiv f. Pharmacie XXV, 461—97, II. Mitteilg. ebenda XXXII 466—81.

Kunze, Pharm. Waarenkunde II (1830—1834) 218 u. Tab. XXX Fig. 2.

Ladenburg, Handwörterbuch der Chemie Bd. I p. 299 f.

Lajoux, H., Bestimmung des Emetins. Journ. de Pharm. te. de Chem. 1893, T. 28, 99—103. cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXVIII. Jg. 1893 p. 483.

Lassar-Cohn, Arbeitsmethoden. III. Aufl. p. 491.

Leclère, Über Sirupus Ipecacuanhac ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. und Tox. XXIV. Jg. 1889 p. 469.

Lefort, Vergleichende Untersuchung der Ipec. von Bras. u. von Neu-Granada, Gaz. de Paris 43, 1869, cf. Schmidt's Jahrb. 146 p. 135.

Lefort u. Wurtz. »Mémoire sur la Préparation et la Composition de l'Émétine.« Ann. de Chim. et de Physiol [5] VIII 277. cf. auch L'Union pharm. Vol. 18 p. 170 u. Journ. de Pharm. et le Chim. 4 Ser. IX. p. 167 u. 241; ferner Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox Jg. IV. 1869 p. 64 ff., p. 310; XII Jg. 1877 p. 427.

Leibnitz, G. G. L. Relatio ad inclytam societatem Leopoldinam naturae curiosorum de novo Antidysenterico americanomagnis successionibus comprobato. Hannover 1696. Op. omn. Genf 1768, II 2110.

Lettenbaur, K. Ueber Anbauversuche d. Ceph. Ipec. Ber. d. Pharm. Ges. durch Apoth.-Ztg. 1892 p. 296.

Lewin, Lehrbuch der Toxicologie II. Aufl. 1897 p. 312.

Liebreich u. Langgard Conpendium der Arzneiverordnung IV. Aufl. Berlin 1896 p. 233, 535.

Linde u. Grossmann. Archiv 223 (1885), 696.

Lösch, Zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in Pflanzen. Pharm. Zeitschr. f. Russl. Jg, 18 p. 545. cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie u. Tox. XIV. Jg. 1879 p. 165.

Lyons, A. Über die Wertbestimmung der Ipec. Amer. Journ. of Pharmacie ref. durch Zeitschr. f. analyt Chemie XXVIII. Jg. p. 258.

Mandelin Jahresbericht 1882 p. 246; 1883—1884 p. 320.

Masson-Four, P. A. Bullet de Pharmacie I p. 161 (1809).

Mendini, A. Über die Bestimmung des Emetins. Bolletino chimico-pharm. 1895, 590.

Mercer, J. Ein Fall von Verfälschung pulverisierter Ipecacuanhawurzel. Pharm. Journ. and Transact. Ser. III. Vol. 4 Nr. 186 p. 569. cf. Jahresbericht über die Fortschr. der Pharmacogn, Pharm. u. Tox. IX. Jg. 1874 p. 104.

Merck, E. Über Rohrzucker aus der Ipecacuanhawurzel. Jahresbericht 1891. cf. Archiv f. Pharmacie XXIX. 169.

Meyer, A. Psychotria Ipecacuanha, Entwicklungsgeschichte. Arch. f. Pharmac XXI 721.

Meyer u. Williams. Über Emetin im Vergleich zu Antimon und Arsen. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Band XIII. p. 80.

Möller. Über die Brauchbarkeit der Carthagena-Ipecacuanha. Pharm. Post. 1890 Nr. 16.

Mosso. Les ptomaines. Turin 1883. cf. Brunton, Handbuch der allg. Pharm. u. Therapie. Leipzig 1893 p. 139.

Munns, H. E., Analyse der Asche der Ipecacuanha. Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXII. Jg. 1887 p. 155.

Nelson, B. E., Mikroskop. Prüfung des Ipecacuanhapulvers. Mercks Jahresbericht 15/X. 1896.

Nevinny, J., Allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre. Leipzig u. Wien 1900 p. 169, 526.

Nothnagel u. Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre V. Aufl. Berlin 1884 p. 720.

d'Ornellas, A. E., Über phys. u. therap. Wirkung des Emetins. Gaz. de Paris, 40, 41, 43. 1873.

Oswald, De Ipecacuanha et ejus principio emetico. Wien 1833.

Pander, E., Beiträge zu dem gerichtl.-chem. Nachweis des Brucins, Emetins u. Physostigmins in tierischem Fleisch u. Geweben. Diss. Dorpat. ref. in Virchow-Hirsch Jahresber. 1871, I 373.

Paul u. Cownley. The Chemistry of Ipecacuanha. Americ. Journ. of Pharmacy. Vol. 73 Nr. 2 u. 3, 1901; cf. auch Pharm. Ztg. XLVI. Jg. 1901 Nr. 29. Pharm. Journ. and Trans. 1894, 25, 181; 1895, 16, 690; 1896, 13, 48.

Pécholier, G., Recherches expérimentales sur l'action phys. de l'ipecacuanha. Paris und Montpellier 1862. Extr. du Montpell. med. 1862 Nov. Dec., ferner Bull. de Thérap. LXVI 295 Avril 1864; Canstadts Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacie 1863 I 210; Schmidt's Jahrb. 123 p. 163.

Perreau, H. Du traitement de la pneunomie et en particulier de l'action de l'ipéca en lavage dans cette maladie. Dissertation. Paris 29. Mai 1901; cf. British Medical Journal Nr. 2131 (2. Nov. 1901) p 71 ff.

Penzoldt, F., Lehrbuch der klin. Arzneibehandlung. Jena 1900. V. Aufl. p. 271.

Pictet-Wolffenstein, Die Pflanzenalkaloide u. ihre chem. Konstitution. Berlin 1900 p. 431.

Piso, G., Historia naturalis Brasiliae etc. Amsterdam 1643.
» De Indiae utriusque re naturali et medica. 1658.

Podwyssotzki, Beiträge zur Kenntnis des Emetins in chem. und physiol.-tox. Hinsicht. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. XI 231.

Podwyssotki, Über das reine Emetin. Pharm. Zeitschr. für Russl. XIX 1; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem. XIX Jg. p. 481; Arch. f. Pharm. XVI 290.

Poehl. Über Reaktion u. Spektralanalyse des Emetins. Pharm. Zeitschr. f. Russl. VII 353.

Polichronie, C. A. Etude expérimentale sur l'action thérap. et physiol. de l'ipecacuanha et de son alcaloide. Paris 1874.

Pomet. Histoire générale des Drogues. I (1694) 47.

Power. Reaktion des Chlorkalks gegen Emetin. Americ. Journ. of Pharm. Ser. 4 Vol. 49 p. 391; Journ. de Pharm. d'Alsace-Lorr. 1878 p. 150.

Prieger. Über die Wirkung des Emetins auf die Respirationsorgane. Rusts Magaz. Bd. 32 p. 182.

Prollius. Hufel. Journal 1834 Febr. 84.

Pursel. R. C. u. Graham, W. R. Alkaloidegehalt der Carthagena-Ipecacuanha. American Journal of Pharmacy. Vol. 73 No. 11 (Nov. 1901).

Ransom, F. Über Ipecacuanha striata Pharm. Journ. and Trans. III Ser. Nr. 925 p. 787; cf. Arch. f. Pharmacie XXVI. 465.

Reich. Die Ipecacuanha. Preisschrift. Jena 1863.

Richard, A. Histoire natur. et medic. de diff. espèces d'Ipecacuanha. Paris 1820.

Rosenthal, M. Untersuchung und Beobachtung über eine Wirkung pulverförm. Substanzen auf d. menschl. Organismus. Wiener Zeitschr. XXII [med. Jahrbb. XI] 1 p. 97 cf. Schmidts Jahrb. 132 p. 162.

Rossbach, J. M. Über die Schleimbildung und die Behandlung der Schleimhauterkrankungen in den Luftwegen, Festschr. zur Feier des 300jähr. Bestehens der Univers. zu Würzburg, Leipzig 1882 F. C. W. Vogel.

Rundqvist, C. Über Vinum Ipecacuanhae. Pharm. Ztg. VLVI. Jg. Nr. 44 p. 441 (1. Juni 1901.)

Sachs, L. W. u. Dulk, F. Ph. Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg 1833. II. Bd. 2. Abt. p. 484.

Schilling, A. J. Falsche ostindische Ipecacuanha. Arch. f. Pharmacie 1891 p. 581.

Schmiedeberg, O. Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig 1883 p. 75.

Schneider A., Prüfung gepulverter Ipecacuanha. Amer. Drugg. and Pharm. Record 1897 Nr. 378. cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXXII Jg. 1897 p. 189.

Schroff, C. D., Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1856.

Schuchard, Handbuch der allg. und spez. Arzneimittellehre Braunschweig 1858.

Schütz, E., Über die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegungen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XXI 1886 p. 341.

Scott, Über heftige asthmatische Anfälle bei Gelegenheit des Stossens der Ipecacuanhawurzel. Philosophical Transact. 1776. 66. p. 168.

Stewart, AchtAnalysen von Ipecacuanhapulver nach der Methode Dragendoff. Amer. Journ. of. Pharm. Vol. 48 Nr. 8 p. 398.

Stokvis, B. J., Leçons de Pharmacothérapie. Haarlem u. Paris 1896. II. p. 170.

Strumpf, F. L., System. Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1855. Bd. II p. 140.

Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittell. II. Aufl. Leipzig 1895 p. 125.

Thamhayn, Über die Wirkung des Emetins auf das Auge. Journ. of Pharm. I, 397.

Tschirch, A., Verschiedene Ipecacuanhasorten auf der 1886er Südamerik. Ausstellung von Drogen, Medicinalwaren und Medicamenten, ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn, Pharm. u. Tox. XXII Jg. 1887 p. 3.

Tschirch u. Lüdtke, Über Ipecacuanhasorten. Arch. f. Pharmacie XXVI, 441,

Umney, J. C., Rohrzuckergehalt der Ipec. Pharm.-Journ. and Trans. 3, XX, 253.

Valentini, De Ipecacuanha. Giessen 1698. cf. Haller, Bibl. bot. I. 6, 50.

Varges, J. Beitr. zur Bereitung von Abkoch. u. Aufgüssen in d. Apoth., Apoth.-Ztg. 1902 Nr. 15.

Veradini, Studi clinico-esperimentali sull'azione della radice d'ipecacuanha, dell'emetina, dell'acido ipec. Bologna 1887.

Vogl, Commentar zur österr.Pharmakopöe 1880. p. 317.

» Über die verschiedenen Ipecacuanhasorten. Zeitschr. d. östr. Apothekervereins V, 461 und X, 733.

Warden, C. J. H., Über die therap. Anwendung der durch Mayers Reagens mit Alkaloiden erhaltenen Niederschläge. Pharm.-Journ. and Trans. 1891, 1087, 960. cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXVI. Jg. 1891 p. 489.

Warnecke, Aschegehalt der Ipecacuanha. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox. XXI Jg. 1866 p. 2.

Weddell, Über Cephaelis Ipecacuanha. Journ. de Pharm. et de Chim. XVI, 33; cf. Jahresber. über d. Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern. 1849 p. 50.

Weylandt, Vergl. Untersuchung über Veratrin, Emetin u. s. w. Eckhards Beiträge zur Anat. u. Physiol. Giessen 1870. 5 p. 27—71.

Weynton, Ipecacuanhakultur in Assam. Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn, Pharm. u. Tox. XXII Jg. 1887 p. 9.

Wild, Rob. B., The pharmacology of the ipecacuanhaalkaloids. Laucet II 21 1895. cf. Schmidt's Jahrb. 251 p. 124.

Willigk, Über Ipecacuanhasäure. Journ. pract. Chem. 51 p. 404.

Woodhull, A., Studies, chiefly clinical, on the non emetic use of Ipec. Philadelphia 1876.

Woodhull, A., Ipecacuanha in cholera. Philadelph. med. Times 1884 p. 873.

Zinoffski, O., Über die Bestimmung des Emetingehalts der echten, offiz. Brechwurzel. Pharm. Zeitschr. f. Russl. XI, 43; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem. XXII 323; Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharmacie u. Toxicol. VII. Jg. 1872 p. 86.

Es folgen die Angaben ohne Namensnennung der Autoren.

— – — Bericht aus dem Calcutta botanic garden über Kultur der Ipec. nach Pharm. Journ. and. Trans. Vol. 5. Ser. III. Nr. 231 p. 431. Jahresber. über die Fortschritte d. Pharmacogn., u. Tox. IX. Jg. 1874 p. 104 VII. Jg. 1872 p. 86. XI. Jg. 1876 p. 124.

– — — Anbau der Ipecacuanha in Californien. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn.. Pharm. u. Tox. 18./19. Jg. 1883/84 p. 25.

» Verfälschung ibidem p. 242, 320.

— — — Radix Ipecacuanhae deemetinisata pulverata. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. etc. 27. Jg. 1892 p. 178 ff.

— — — Anpflanzung der Ipecac. im bot. Garten zu Buitenzorg. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmakogn. etc. XXX. Jg. 1895 p. 3.

— — — Ipecacuanha, ihr Vorkommen und ihre Gewinnung, Verfälschung mit Polygalawurzeln. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. etc. 33. Jg. 1898 p. 190.

— – – — Ipecacuanhasäure. Jahresbericht über die Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern im Jahre 1850 p. 18.

— — — Über die phys. Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber. Jg. 73. I 395. Jg. 78 I 426. Jg. 69 I p. 364. Jg. 71 I p. 353. Jg. 74 I p. 500.

— — — Toxische Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber. Jg. 69 I 364.

— — — Wirkung des Emetins auf das Froschherz. Virchow-Hirsch, Jahresber. Jg. 81 I p. 446.

— — — Brasilianische Ipecacuanha. Schmidt's Jahrb. 146 p. 135.
— — — Darmbewegung bei Gebrauch von Ipec. Schmidt's Jahrb. 144 p. 24.
— — — Wirkung der Ipec. auf die Gallenabsonderung. Schmid's Jahrb. 177 p. 72.
— — — Ipecac. bei Keuchhusten als Abortivmittel. Schmidt's Jahrb. 194 p. 290.
— — — Einwirkung der Ipecac. auf die Körperwärme bei Typh. abdom. Schmidt's Jahrb. 207 p. 93.
— — — Prüfung der Radix Ipecac. Apotheker-Ztg. Jg. 1901 Nr. 74 p. 652.
— — — Über den Wert der Carthagenaipecacuanha neben der Rioipecacuanha Pharm. Post XXXIV Jg. (1901) Nr. 16 p. 202.
— — — Über Ipecacuanhatinctur nach W. Dulière. Pharm. Zeitung Jg. 1901. Nr. 8.
— — — Carthagena-Ipecacuanha als Ersatz für die officinelle Radix Ipecacuanhae (Rio). Pharm. Ztg. XLVI. Jg. (1901) Nr. 9.
— — — Alkaloidgehalt der Carthagena-Ipecacuanha. Helfenberger Annalen 1900. Bd. XIII.
— — — Streit des Lond. Chemist and Druggist und Hamburger Grossfirmen wegen korrekter Angabe des Emetingehalts bezw. Alkaloidgehalts der Radix Ipec. Pharm. Ztg. XLVI. Jg. Nr. 90 (9. Nov. 1901) p. 895.
— — — Über eine falsche Ipecacuanhawurzel. Apoth.-Zeitung Jg. 1901 Nr. 85.

Übersicht.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha-Alkaloide.

I. Teil: Historisches.

A. Über die Chemie der Ipecacuanha-Alkoloide.

B. Über die physiol. Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide.

II. Teil: Eigene Untersuchungen.

A. Chemie der Ipecacuanha-Alkaloide.

B. Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide.

1) Blutversuche.

2) Versuche an isolierten Froschteilen.

3) Versuche am isolierten Froschherzen.

4) Lokale Wirkung auf Schleimhäute und subcut. Gewebe.

5) Allgemeinwirkung

a) auf Kaltblüter

b) auf Warmblüter.

6) Schlussergebnis.

Toxikologie.

Indikationen.

Bedeutung der beiden Ipecacuanha-Sorten.

Anhang: Litteraturverzeichnis.

Es sei mir zum Schlusse gestattet meinem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Kobert für das rege Interesse, das er mir und meiner Arbeit zu jeder Zeit in so überaus reichem Masse entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Carl, Friedrich, Wilhelm Lowin, geb. d. 1. IX. 1865 zu Heeselicht in Ostpreussen, besuchte bis Herbst 1878 die Dorfschule im Heimatsorte, darauf bis Herbst 1889 die Gymnasien zu Hohenstein, Ostpr. und Culm, Westpreussen. Alsdann studierte ich bis Ostern 1893 Theologie an den Universitäten zu Leipzig und Königsberg, worauf ich ca. ein Jahr lang von der vorgesetzten Behörde in Braunsberg beschäftigt wurde. Hierauf nahm ich Abschied von der Theologie, war bis Herbst 1896 Hauslehrer und studierte dann Medizin, und zwar bis Herbst 1900 in Berlin und bis Herbst 1901 in Rostock. Von den Lehrern, welchen ich meine medizinische Bildung verdanke, seien erwähnt in Berlin die Herren Professoren: Waldeyer, O. Hertwig, Warburg, E. Schulze, Emil Fischer, Engelmann, Rudolf Virchow, König, Gerhardt, Olshausen; in Rostock die Herren Professoren: Th. Thierfelder, Martius, Kobert, Garrè, Axenfeld, Barfurth, Schatz, Pfeiffer, Schuchardt.

Rostock, im Februar 1902.